

BAB V

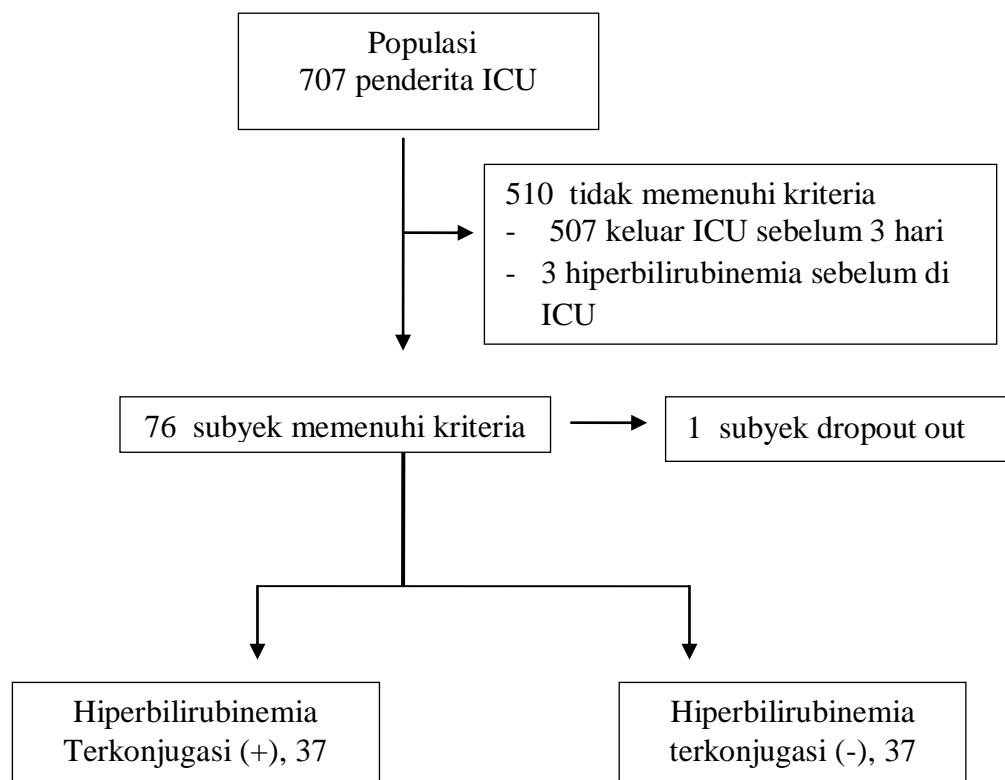
HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama penelitian didapatkan subjek penelitian sebesar 37 penderita kritis yang mengalami hiperbilirubinemia terkonjugasi pada hari ketiga atau lebih (kasus) dan 37 penderita sakit kritis yang tidak mengalami hiperbilirubinemia terkonjugasi sampai keluar dari ruang intensif (kontrol).

Penelitian ini direncanakan selama 8 bulan, tetapi sampai akhir waktu penelitian, subyek belum terpenuhi sehingga penelitian diperpanjang selama 3 bulan. Penelitian dilakukan sejak tanggal 1 Mei 2008 sampai dengan 31 Maret 2009. Subyek penelitian tidak terpenuhi pada waktu yang direncanakan karena penderita yang dirawat di ruang perawatan Intensif Rumah Sakit Dokter Kariadi sebagian besar dirawat kurang dari 3 hari atau meninggal sebelum hari ke tiga (72,13%). Penderita kritis di Rumah Sakit Dokter Kariadi tidak semuanya dapat dirawat di ruang perawatan intensif sehingga merupakan risiko terjadinya bias seleksi.

A. SUBYEK PENELITIAN

Dalam penelitian ini subyek yang terkumpul sebanyak 707 penderita, dimana 510 penderita tidak memenuhi kriteria inklusi (gambar 5). Penderita dieksklusi karena meninggal < 3 hari perawatan, (n=138) dan keluar dari ICU kurang dari 3 hari (n=367), penyakit hati kronik (n=1), mengalami hiperbilirubinemia sejak awal masuk 3 penderita. Subyek penelitian yang tidak memenuhi syarat karena tidak lengkap sejumlah 1 orang penderita. Penderita yang mengalami hiperbilirubinemia sebanyak 37 penderita dan kemudian dicari subyek yang tidak mengalami hiperbilirubinemia sebagai kontrol.



Gambar 5. Subyek Penelitian

B. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN

Karakteristik subyek penelitian merupakan karakteristik subyek pada awal penelitian. Tabel 1 menunjukkan karakteristik subyek penelitian menurut jenis kelamin, sumber pembiayaan dan asal ruang.

Tabel 1: Karakteristik Demografi subyek penelitian.

		n	%
Jenis kelamin	Pria	40	54,1
	Wanita	34	45,9
	Total	74	100,0
Sumber biaya	Jamkesmas	40	54,1
	Askes	21	28,4
	Sendiri atau biaya lain	13	17,6
	Total	74	100,0
Asal ruang	Penyakit Dalam	28	37,8
	Jantung	26	35,1
	Bedah	11	14,9
	Kandungan	3	4,1
	Syaraf	6	8,1
	Total	74	100,0

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar subyek penelitian adalah laki-laki, yaitu sejumlah 40 orang (54 %). Secara statistik, antara subyek laki-laki dan perempuan tidak berbeda secara bermakna, tetapi hal ini perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut.

Karakteristik subyek menurut sumber pembiayaannya, sumber pembiayaan terbesar dari jaminan pelayanan kesehatan masyarakat (Jamkesmas) sejumlah 40 orang (54,1%). Jumlah biaya dari Jamkesmas ini diduga karena rumah sakit tempat penelitian adalah rumah sakit pemerintah, yang mempunyai kewajiban melayani penderita yang ditanggung Jamkesmas.

Jumlah penderita terbesar yang memenuhi kriteria inklusi adalah penderita dari ruang penyakit dalam yaitu 28 penderita (37,8%), asal penderita terbanyak kedua adalah berasal dari ruang jantung. Hal ini mungkin disebabkan karena pasien dari bagian bedah yang menjalani pembedahan sebagian besar keluar dari ruang ICU sebelum 3 hari perawatan pasca operasi yaitu sebanyak 193 pasien dari 248 pasien yang menjalani pembedahan mayor.

Tabel 2 dan 3 menunjukkan karakteristik klinis subyek penelitian. Sampai akhir penelitian didapatkan penderita yang mengalami hiperbilirubinemia sejumlah 37 penderita yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah yang sama didapatkan pada penderita yang tidak mengalami hiperbilirubinemia. Karakteristik subyek penelitian antara kasus dan kontrol dilakukan uji beda untuk memastikan antara kohort yang mengalami hiperbilirubinemia dan tidak mengalami hiperbilirubinemia secara statistik tidak berbeda.

Tabel 2. Karakteristik Klinis subyek (rerata)

Variabel	Rerata (SB)
Umur (tahun)	52,7 ($\pm 16,5$)
Suhu tubuh ($^{\circ}\text{C}$)	37,3 ($\pm 0,95$)
HR (x/menit)	113,4 (± 25)

Pada tabel 2 dapat dilihat beberapa data antara lain rerata umur subyek penelitian ini adalah 52,69 tahun \pm SD 16,05. Umur yang terendah adalah 14 tahun sedangkan usia tertua penelitian ini adalah 89 tahun. Penelitian ini sebanding dengan penelitian Mashood, dkk di Pakistan yang mendapatkan hasil penderita terbanyak adalah 50 tahun.³¹ Rerata suhu tubuh subyek 37,3 $^{\circ}\text{C} \pm$ SD 0,95 $^{\circ}\text{C}$. Frekuensi nadi subyek penelitian rerata 113,4 x/menit dengan \pm SD 25 x/menit.

Tabel 3. Karakteristik Klinis Subyek menurut kasus dan kontrol

Variabel	Kasus	Kontrol
TD Sistolik (mmHg)	113,00(94,5;124,75)	118,00(102,50;135,25)
TD Diastolik (mmHg)	70,00(60,00;75,25)	67,30(55,00;79,25)
Bilirubin total I (mg/dl)	1,23(1,06;1,75)	0,79(0,49;1,11)
Bilirubin total II (mg/dl)	3,66(1,72;4,34)	0,72(0,44;0,99)
Jumlah leukosit (ribu/mm ³)	12,15 (\pm 5,44)	14,38 (\pm 7,61)

Ket : TD : Tekanan Darah

Nilai tengah TD sistolik kelompok hiperbilirubinemia sebesar 113,00(94,5;124,75) mmHg sedangkan TD sistolik pada penderita yang tidak mengalami hiperbilirubinemia sebesar 118,00(102,50;135,25) mmHg dengan nilai $p=0,633$, hasil tersebut menunjukkan secara statistik tidak terdapat perbedaan TD sistolik secara bermakna antara kelompok hiperbilirubinemia dengan tidak mengalami hiperbilirubinemia. Nilai tengah TD diastolik kelompok hiperbilirubinemia sebesar 70,00(60,00;75,25) mmHg sedangkan diastolik pada penderita yang tidak mengalami hiperbilirubinemia sebesar 67,30(55,00;79,25) mmHg dengan nilai $p=0,734$ hasil tersebut menunjukkan secara statistik tidak terdapat perbedaan diastolik antara kelompok kohort hiperbilirubinemia dengan tidak mengalami hiperbilirubinemia.

Nilai tengah kadar bilirubin total awal pada kelompok hiperbilirubinemia sebesar 1,23(1,06;1,75) mg/dl sedangkan pada penderita yang tidak mengalami hiperbilirubinemia sebesar 0,79(0,49;1,11) mg/dl dengan nilai $p=0,00$ hasil tersebut menunjukkan secara statistik terdapat perbedaan kadar bilirubin secara bermakna antara kelompok hiperbilirubinemia dengan tidak mengalami hiperbilirubinemia.

Rerata jumlah leukosit subyek penelitian pada kelompok hiperbilirubinemia adalah 12,15 ribu/mm³ \pm SD 5,44 sedangkan rerata leukosit pada kelompok kontrol sebesar 14,38 ribu/mm³ \pm SD 7,61 dengan nilai $p=0,34$ hasil tersebut menunjukkan jumlah leukosit antara kelompok

hiperbilirubinemia dengan tidak mengalami hiperbilirubinemia tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Pada tabel 4 dapat dilihat bahwa subyek dengan komorbid sepsis, riwayat syok, pemakaian dobutamin dan gagal jantung kongestif pada kelompok kasus cukup tinggi (> 50%). Data ini mirip dengan penelitian dari Brienza dkk 2005, dimana dalam penelitian ini ditemukan komorbid sepsis sebesar 55,6%, syok 54,5%.¹ Tabel 4 juga menunjukkan subyek pada kelompok kasus dengan komorbid riwayat pembedahan mayor, pemberian dopamin, pemakaian ventilator dengan PEEP tinggi (> 10 cm H₂O), pemberian nutrisi parenteral total hanya sedikit.

Subyek yang mendapatkan nutrisi parenteral total hanya 1 subyek saja pada kelompok kasus dan pada kelompok kontrol tidak ada yang mendapatkan nutrisi parenteral total sehingga variabel nutrisi parenteral total tidak dapat dianalisa lebih lanjut. Analisa statistik variabel pemberian nutrisi parenteral parsial antara kelompok kasus dan kontrol ini secara statistik juga tidak bermakna $p=0,260$. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Grau dkk dan Parrish dkk. Grau dkk dalam penelitiannya dengan subyek 3409 orang, dimana 303 orang mendapatkan nutrisi parenteral total, 23% mengalami disfungsi hati.⁷ Epidemiologi klinis yang lain juga mendukung bahwa nutrisi parenteral total berhubungan erat dengan kelainan hepatobilier terutama steatosis.²⁸

Tabel 4. Distribusi frekwensi Faktor Risiko Hiperbilirubinemia antara kasus dan kontrol.

Faktor Risiko	Kasus		kontrol		Total		P
	f	%	f	%	F	%	
Sepsis	19	51,3	17	45,9	36	48,6	0,644
Tidak sepsis	18	48,7	20	54,1	38	51,4	
Syok	28	75,6	15	40,5	43	58,1	0,002
Tidak syok	9	24,4	22	59,5	31	41,9	
Pembedahan mayor	9	24,3	6	16,2	15	20,3	0,386
Pembedahan mayor (-)	28	75,7	31	83,8	59	79,7	
Gagal jantung kongestif	20	27,0	14	37,8	34	45,9	0,162
Gagal Jantung Kongestif (-)	17	73,0	23	62,2	40	54,1	
Dopamin	6	16,2	7	18,9	13	17,5	0,760
Dopamin (-)	31	83,8	30	81,1	61	82,5	
Dobutamin	20	54,0	11	29,7	31	41,9	0,034
Dobutamin (-)	17	56,0	26	70,3	43	58,1	
Norepineprin	15	40,5	3	2,7	18	24,3	0,001
Norepineprin (-)	22	59,5	34	97,3	56	75,7	
Pemakaian PEEP > 10 cm H ₂ O	13	35,1	6	16,2	19	25,6	0,062
Pemakaian PEEP > 10 cm H ₂ O (-)	24	64,9	31	83,8	55	74,4	
Nutrisi parenteral Total	1	2,7	0	0	1	1,3	
Nutrisi Parenteral Total (-)	36	97,3	37	100	73	98,7	
Nutrisi parenteral parsial	11	29,7	7	18,9	18	24,3	0,270
Nutrisi parenteral parsial (-)	26	70,3	30	81,1	56	75,7	

Pada penelitian ini subyek yang mendapat nutrisi parenteral total hanya 1 subyek. Populasi penelitian yang sebagian besar pembiayaannya oleh Jamkesmas, tidak memungkinkan pasien kritis mendapatkan nutrisi parenteral total karena tidak ditanggung Askes, sehingga sampel dengan komorbid pemberian nutrisi parenteral total hanya 1 subyek saja. Berdasarkan

hasil tersebut disimpulkan bahwa faktor risiko pemberian nutrisi parenteral terhadap kejadian hiperbilirubinemia tidak terbukti.

C. Faktor-Faktor Risiko Hiperbilirubinemia Terkonjugasi pada Kasus dan Kontrol.

Tabel 5. Hubungan antara faktor risiko hiperbilirubinemia kasus terhadap kontrol

Variabel	Kasus	Kontrol	OR (CI)	P
Sepsis	19 (51,35%)	17 (45,9%)	1,24 (0,49-3,09)	0,644
Syok	28 (75,67%)	15 (40,54%)	4,56 (1,68-12,37)	0,002
Pembedahan mayor	9 (24,32%)	6 (16,21%)	1,66 (0,525-5,258)	0,386
Gagal jantung kongestif	20 (54,05%)	14 (37,38%)	1,93 (0,765-4,884)	0,162
Dopamin	6 (16,21%)	7 (18,91%)	0,83 (0,25-2,75)	0,760
Dobutamin	20 (54,05%)	11 (29,73%)	2,78 (1,068-7,238)	0,034
Norepineprin	15 (40,54%)	3 (2,7%)	7,73 (2,00-29,82)	0,001
Pemakaian PEEP > 10 cm H ₂ O	13 (35,13%)	6 (16,21%)	2,88 (0,92-8,445)	0,062

C.1. Faktor Risiko Sepsis

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko sepsis antara kelompok kasus dan kontrol secara statistik tidak bermakna dengan OR= 1,24 (95% CI: 0,49<OR<3,09) p = 0,642. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Brienza dkk. Hubungan yang tidak bermakna pada penelitian ini diduga karena tidak semua penderita dengan komorbid sepsis pada penelitian ini mengalami syok. Kemungkinan penderita sepsis akan mengalami disfungsi hati dalam perkembangannya jika mengalami syok yang *irreversible* dan juga mengalami gagal organ multipel. Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa faktor risiko sepsis terhadap kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi pada penelitian ini tidak terbukti.

C.2. Faktor Risiko Syok

Pada tabel 5 dapat dilihat bahwa adanya kejadian syok akan meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia sebesar 4,56 kali lipat dibandingkan kontrol (95% CI: 1,68<OR<12,37). Hubungan yang bermakna ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Brienza dkk. Brienza dkk menemukan bahwa syok merupakan faktor prediktor bebas terhadap terjadinya disfungsi hati yang ditandai dengan peningkatan bilirubin terkonjugasi.¹ Pada kondisi penurunan aliran darah, akan terjadi penurunan di aliran dan perfusi splanchnik dengan tujuan memperbaiki perfusi sistemik.¹⁷ Jika perfusi sistemik yang buruk berlangsung lama (menetap) maka peningkatan relatif perfusi arteri hepatis tidak dapat dipertahankan dan HBAR (*the Hepatic Arterial Buffer Response*) akan mengalami kelelahan.³² Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa faktor risiko adanya penurunan tekanan darah/syok selama perawatan di ruang perawatan intensif berhubungan dengan kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi.

C.3. Faktor Risiko Pembedahan Mayor

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko pembedahan mayor antara kelompok kasus dan kontrol ini secara statistik tidak bermakna dengan OR= 1,161 (95% CI: 0,525<OR<5,258). Walaupun tidak bermakna secara statistik, penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Kikumi dkk. Hubungan yang tidak bermakna ini diduga karena jumlah sampel yang sedikit, jumlah subyek yang menjalani pembedahan mayor hanya 9 subyek saja. Penelitian oleh Kikumi dkk menemukan bahwa hiperbilirubinemia (>2 mg/dl) sebesar 51% pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung terbuka (n=133 orang).²⁰ Halftin menemukan hiperbilirubinemia sebesar 7,6% pada sejumlah 1275 pasien.²¹ Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa faktor risiko pembedahan mayor terhadap kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi ini tidak terbukti.

C.4. Faktor Risiko Gagal Jantung Kongestif

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko gagal jantung kongestif antara kelompok kasus dan kontrol ini secara statistik tidak bermakna $OR= 1,93$ (95% CI: $0,765 < OR < 4,884$), $p= 0,162$. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh *Soultati dkk.*² Menurut *Soultati*: didapatkan manifestasi klinis ikterik sebesar 20% kasus CHF (*Congestive Heart Failure*). Walaupun secara statistik tidak bermakna namun diduga gagal jantung kongestif akan meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi. Untuk itu, perlu dilanjutkan analisis lebih lanjut.

C.5. Faktor Risiko Pemberian Inotropik Dobutamin

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko pemakaian dobutamin antara kelompok kasus dan kontrol secara statistik bermakna, dengan $OR= 2,781$ (95% CI: $1,068 < OR < 7,238$), dengan $p= 0,034$. Dari hasil dapat disimpulkan bahwa pemakaian dobutamin meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi sebesar 2,78 kali. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian dari Marie Joly dkk yang melakukan penelitian evaluasi pengaruh dobutamin terhadap perfusi mukosa gaster dan klirens hepatosit pada pasien dengan syok septik. Hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Marie Joly dkk menyebutkan bahwa dobutamin akan meningkatkan perfusi mukosa gaster tetapi tidak mengganggu klirens hepatosit pada pasien syok septik.³³ Perbedaan ini diduga karena pada penelitian ini, populasi penelitian tidak hanya pada syok septik, melainkan semua komorbid dengan hiperbilirubinemia terkonjugasi. De Backer dkk 2006 juga menyatakan bahwa pemberian dobutamin 5 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{menit}$ dapat memperbaiki namun tidak dapat mempertahankan perfusi kapiler pada pasien dengan syok septik. Perubahan ini adalah independent terhadap perubahan variabel-variabel hemodinamik sistemik.³⁴ Pada penelitian ini tidak dilakukan analisa mengenai pengaruh dosis dobutamin terhadap kejadian hiperbilirubinemia. Diperlukan studi lebih lanjut untuk menganalisa hal tersebut.

C.6. Faktor Risiko Pemberian Inotropik Dopamin

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko pemberian dopamin antara kelompok kasus dan kontrol ini secara statistik tidak bermakna dengan $OR = 0,83$ (95% CI: $0,25 < OR < 2,75$), dengan $p = 0,076$. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh *Soultati* dkk 2005. *Soultati* menyatakan bahwa indikasi dan keamanan pemberian dopamin pada sepsis sebaiknya perlu dievaluasi ulang karena dopamin secara langsung mengganggu sitokrom P 450.²

Sepsis Campaign 2008 juga merekomendasikan bahwa norepineprin atau dopamin merupakan pilihan utama vasopresor dalam mengoreksi hipotensi (*Grade IC*). Dopamin meningkatkan *mean arterial pressure* dan curah jantung dengan cara meningkatkan *stroke volume* dan frekuensi nadi. Kombinasi terapi antara norepineprin dan dopamin lebih baik daripada epineprin dalam menangani syok septik.²⁷ Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa faktor risiko pemberian dopamin terhadap kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi ini tidak terbukti. Hasil ini dapat diambil manfaat bahwa pemberian dopamin pada penderita yang dirawat di ICU masih aman

C.7. Faktor Risiko Pemberian Norepineprin

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko pemakaian norepineprin antara kelompok kasus dan kontrol secara statistik bermakna dengan $OR = 7,727$ (95% CI: $2,00 < OR < 29,82$). Berdasarkan hasil tersebut terlihat bahwa pemakaian norepineprin meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia konjugasi sebesar 7,727 kali. Hubungan yang bermakna ini sesuai dengan penelitian dari Yang dkk, dimana disebutkan bahwa norepineprin akan mencetuskan disfungsi hepatoseluler pada pasien sepsis tahap awal yang diperantarai oleh aktivasi α_2 adrenoseptor, yang akan memicu produksi $TNF \alpha$.¹⁹

Pemberian vasoaktif diperlukan untuk mempertahankan perfusi pada keadaan hipotensi yang mengancam jiwa, walaupun hipovolemianya belum sepenuhnya diatasi. Beberapa pasien memerlukannya untuk mencapai tekanan perfusi minimal dan mempertahankan aliran yang adekuat. Titrasi norepineprin diperlukan untuk mencapai MAP setidaknya 65 mmHg. Namun demikian resusitasi cairan yang adekuat merupakan aspek yang mendasar/fundamental pada manajemen pasien dengan syok septik dan harusnya dapat dicapai sebelum inotropik dan vasoaktif diberikan. Usaha untuk segera menyapih vasopresor sebaiknya dikerjakan sambil meruskan resusitasi cairan.²⁷

Sepsis campaign 2008 merekomendasikan bahwa semua pasien sepsis yang membutuhkan vasopresor memiliki akses kateter vena central. Pada keadaan syok, pengukuran tekanan darah menggunakan *cuff* pada umumnya tidak akurat. Pemakaian kanul arteri akan memberikan pengukuran tekanan arteri yang lebih tepat. Kateter sentral ini memberi analisa yang berkesinambungan sehingga keputusan-keputusan yang diambil berkenaan dengan terapi dapat segera diambil.²⁷

C.8. Faktor Risiko Pemakaian Ventilator dengan PEEP tinggi

Perbedaan proporsi keterpaparan faktor risiko pemakaian ventilator dengan PEEP > 10 antara kelompok kasus dan kontrol secara statistik tidak bermakna OR= 2,779 (95% CI: 0,92<OR<8,445) p: 0,062. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Brienza dkk dan Coss Bu. Brienza menemukan adanya hubungan yang bermakna antara hiperbilirubinemia dengan pemberian PEEP > 5 cm H₂O,¹ sehingga untuk menilai pengaruh pemakaian PEEP tinggi pada kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi perlu dilakukan analisis lebih lanjut.

Selama penelitian, hubungan variabel-variabel seperti jenis kelamin, umur, komorbid saat penderita masuk ICU dan beratnya penyakit antara kelompok hiperbilirubinemia terkonjugasi

dengan kelompok kontrol (tabel 5) dengan kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi tidak didapatkan hubungan yang bermakna. Sedangkan variabel penurunan tekanan darah/syok, pemakaian dobutamin dan norepineprin terbukti meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi. Pada variabel gagal jantung kongestif, pemakaian PEEP tinggi perlu dilakukan analisis lebih lanjut.

C. Analisis Multivariat

Pada variabel penurunan tekanan darah, gagal jantung kongestif, pemakaian dobutamin, norepineprin dan pemakaian PEEP > 10 H₂O memenuhi kriteria untuk dilakukan analisis multivariat. Hasil analisis multivariat mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi secara bebas seperti pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Analisa *Regresi Step wise*

Faktor Risiko	B	SE	Sig	OR	95% CI
Pemakaian NE	2,337	0,729	0,001	10,353	2,482<OR<43,18
Gagal jantung kongestif	1,075	0,539	0,046	2,931	1,020<OR<8,42

Hasil analisis logistik regresi jamak menunjukkan bahwa pemakaian norepineprin pada penderita yang dirawat di ruang ICU RSDK akan meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi sebesar 10.353 kali (CI 2,482<OR<43,18) dengan p= 0,001. Hasil tersebut menunjukkan pemakaian norepineprin secara *independent* meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi di ruang perawatan intensif. Yang dkk mengemukakan bahwa norepineprin akan mencetuskan disfungsi hepatoseluler pada pasien sepsis tahap awal yang diperantarai oleh aktivasi α_2 adrenoseptor, yang mana akan memicu produksi TNF α .¹⁹ Walaupun norepineprin merupakan vasoaktif yang direkomendasikan untuk syok (khususnya syok septik), pemakaiannya sebaiknya dipertimbangkan dengan bijaksana. Pemantauan yang target MAP yang ketat harus dikerjakan sehingga pemberiannya dapat disapih sesegera mungkin. Penelitian dari Djallalludin 2009 menunjukkan bahwa hiperbilirubinemia terkonjugasi akan meningkatkan risiko kematian sebesar 2,83 kali.³⁵

Pada penelitian ini tidak menilai besar dosis norepineprin terhadap kejadian hiperbilirubinemia. Masih ada kemungkinan pengaruh dosis (*dose respond*) terhadap kejadian hiperbilirubinemia terkonjugasi.

Hasil analisis logistik regresi jamak juga menunjukkan bahwa adanya gagal jantung kongestif pada penderita yang dirawat di ruang ICU RSDK akan meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi sebesar 2,93 kali (CI 1,020<OR<8,42) dengan $p= 0,046$. Hasil tersebut menunjukkan penderita gagal jantung kongestif secara independen meningkatkan risiko terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi di ruang perawatan intensif. Pada pasien dengan gagal jantung kongestif, disfungsi hati berhubungan dengan penurunan pasokan ke jantung dan vena hepatika kongestif yang pasif, manifestasi ikterik dilaporkan mencapai 20% dari seluruh kasus. 2