

Perbedaan Pemberian Eritromisin Profilaksis Oral Dosis 2 mg/kgbb, 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb setiap 6 jam terhadap Waktu Mencapai Nutrisi Enteral Penuh pada Bayi Kurang Bulan di *High Care Unit Neonatus* RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Dwi Sariningsih, Bambang Soebagyo, Yulidar Hafidh

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi

dwisariningsih04@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang

Intoleransi minum merupakan masalah utama pada bayi kurang bulan. Eritromisin merupakan salah satu obat prokinetik untuk mengatasi intoleransi minum pada bayi kurang bulan karena imaturitas sistem pencernaan.

Subjek dan Metode Penelitian

Penelitian uji klinis acak terkontrol pada bulan Juni - September 2014 dengan subyek bayi kurang bulan umur kehamilan < 37 minggu. Parameter yang digunakan untuk menilai intoleransi minum pada bayi kurang bulan adalah waktu pencapaian nutrisi enteral penuh (150 ml/kgbb/hari).

Hasil Penelitian

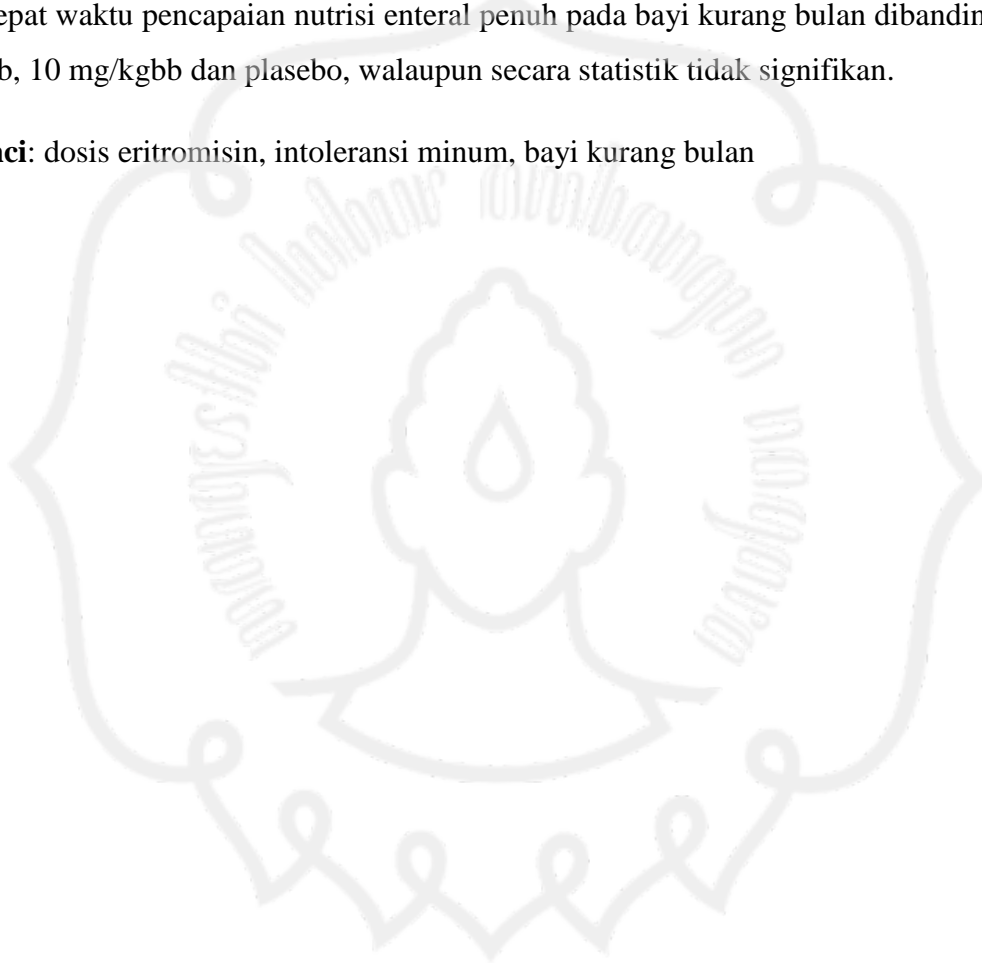
Terdapat 40 subyek bayi kurang bulan yang dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing 10 subyek mendapat eritromisin profilaksis oral dosis 2 mg/kgbb, 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb tiap 6 jam dan plasebo. Terdapat perbedaan lama hari mencapai nutrisi enteral penuh antara pemberian plasebo dibandingkan dengan eritromisin dosis 2 mg/kgbb, 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb, dimana pada pemberian eritromisin waktu pencapaian nutrisi enteral penuh lebih cepat, walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh antara pemberian eritromisin dosis 2 mg/kgbb dan 10 mg/kgbb, walaupun secara statistik tidak signifikan (9,35 vs 11,65; $p = 0,367$). Terdapat perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh antara pemberian eritromisin dosis 5 mg/kgbb dan 10 mg/kgbb, walaupun secara statistik tidak signifikan (9,85 vs 11,15; $p = 0,617$). Tidak terdapat

perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh antara pemberian eritromisin dosis 2 mg/kgbb dan 5 mg/kgbb (10,65 vs 10,35; $p = 0,908$). Terdapat pengaruh antara pemberian eritromisin, umur kehamilan dan berat badan lahir terhadap lama hari mencapai nutrisi enteral penuh, meskipun secara statistik tidak signifikan.

Simpulan

Pada penelitian ini pemberian eritromisin profilaksis oral dosis 2 mg/kgbb secara klinis dapat mempercepat waktu pencapaian nutrisi enteral penuh pada bayi kurang bulan dibandingkan dosis 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb dan plasebo, walaupun secara statistik tidak signifikan.

Kata kunci: dosis eritromisin, intoleransi minum, bayi kurang bulan



Pendahuluan

Intoleransi minum yang disebabkan karena gangguan motilitas gastrointestinal merupakan masalah utama pada bayi kurang bulan. Intoleransi minum dapat menyebabkan perawatan yang lebih lama di rumah sakit dan merupakan faktor predisposisi terjadinya komplikasi yang serius karena penggunaan nutrisi parenteral dalam jangka waktu yang lama. Bayi-bayi ini dapat mengalami komplikasi seperti gangguan fungsi hati, kolestasis dan infeksi.^{1,2}

Gangguan motilitas fungsional atau non obstruktif pada gastrointestinal yang berhubungan dengan intoleransi minum merupakan kondisi yang sering ditemukan pada bayi kurang bulan (BKB) dan bayi berat lahir rendah (BBLR). Hal ini terjadi karena imaturitas gastrointestinal, seperti motilitas usus dan imaturitas aktivitas *migrating motor complex (MMC)*, terutama pada umur kehamilan kurang dari 32 minggu.^{1,2}

Eritromisin, yang biasanya digunakan sebagai antibiotik makrolid diketahui berpengaruh pada proses prokinetik dengan cara meningkatkan dan memperbaiki aktivitas gastrointestinal. Akhir-akhir ini, eritromisin digunakan sebagai obat prokinetik pada BBLR untuk penatalaksanaan gangguan motilitas yang

disebabkan karena kelainan non obstruktif pada gastrointestinal.³ Penelitian tentang penggunaan eritromisin sebagai obat prokinetik pada bayi prematur menunjukkan hasil yang berbeda. Adanya perbedaan hasil ini disebabkan karena desain penelitian yang berbeda, seperti: eritromisin untuk profilaksis dibandingkan dengan terapi, penggunaan dosis rendah dibanding dosis tinggi, pemberian oral dibanding intra vena dan pada umur kehamilan yang bervariasi. Penggunaan eritromisin dosis tinggi dapat menyebabkan efek samping berupa aritmia jantung dan stenosis pilorus.

Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis acak terkontrol dengan randomisasi yang dilakukan di *high care unit* neonatus RSUD dr. Moewardi Surakarta pada periode Juni-September 2014.

Besar subjek dihitung berdasarkan analisis numerik tidak berpasangan dimana jumlah sampel 10 subjek per variabel independen.⁴

Populasi target pada penelitian ini adalah bayi kurang bulan. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah bayi kurang bulan yang dirawat di *HCU neonatus* RSUD Dr. Moewardi Surakarta antara bulan Juni - September 2014. Pengambilan sampel dilakukan secara

konsektif berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi

1. Semua bayi kurang bulan dengan umur kehamilan < 37 minggu yang dirawat di *HCU neonatus* RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
2. Orang tua atau wali menandatangani *informed consent* penelitian.

Kriteria eksklusi

1. Bayi sakit berat seperti asfiksia berat, gangguan napas berat, kelainan anatomi pada traktus gastrointestinal, sepsis, kelainan kongenital yang memerlukan pembedahan.
2. Bayi dengan tanda-tanda enterokolitis nekrotikan yaitu distensi abdomen, melen, tanda-tanda perforasi dan peritonitis.

Orangtua diberikan penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian serta mengisi dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Semua bayi kurang bulan yang dirawat di *HCU neonatus* RSUD Dr. Moewardi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dimasukkan dalam sampel penelitian kemudian secara acak dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok perlakuan (diberikan eritromisin oral dosis 2 mg/kgbb/dosis, 5 mg/kgbb/dosis, 10 mg/kgbb/dosis setiap 6 jam) dan kelompok

kontrol (diberikan plasebo). Pemberian susu dimulai dengan volume 10 ml/kgbb/hari, dan ditingkatkan bertahap sampai mencapai volume enteral penuh (150 ml/kgbb/hari). Bayi yang dialokasikan mendapat obat aktif akan menerima eritromisin etil suksinat oral 2 mg/kgbb/dosis, 5 mg/kgbb/dosis, 10 mg/kgbb/dosis setiap 6 jam dengan cara diminumkan melalui mulut atau melalui pipa orogastrik sejak hari pertama dirawat hingga mencapai volume enteral penuh (150 ml/kgbb/hari), maksimal 14 hari. Kelompok plasebo mendapat cairan sukrosa dengan jumlah yang sama. Pencatatan volume susu yang diberikan dilakukan oleh perawat yang *blinded* terhadap alokasi subyek. Masing-masing sampel diamati berapa lamanya waktu yang dibutuhkan untuk mencapai volume enteral penuh.

Analisis Data

Data yang diperoleh sebelum dilakukan analisis perbedaan dilakukan terlebih dahulu uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk*. Apabila didapat distribusi datanya normal maka uji perbedaan dilakukan dengan uji anova untuk menilai kemaknaan perbedaan, sementara itu apabila distribusi data tidak normal akan diolah dengan uji *Kruskal-Wallis* menggunakan SPSS.16 for windows.

Variabel bebas dan tergantung dideskripsikan proporsi, mean tiap kelompok dan standar deviasi. Deskripsi berdasarkan jenis kelamin, umur kehamilan, berat badan lahir, cara persalinan dan jenis susu.

Hubungan korelasi untuk mengukur kekuatan hubungan antara variabel bebas dan terikat dianalisis dengan menggunakan analisa regresi linear ganda.⁵ Hasil dikatakan signifikan bila $p < 0.05$.

Hasil Penelitian

Tidak ditemukan perbedaan bermakna dari jenis kelamin, umur kehamilan, berat badan lahir, cara persalinan dan jenis susu (tabel 4.1).

Tabel 4.1. Karakteristik dasar populasi penelitian (n=40)

Karakteristik	Plasebo n=10	Eritromisin 2mg/kgbb n=10	Eritromisin 5mg/kgbb n=10	Eritromisin 10mg/kgbb n=10	<i>p</i>
Jenis kelamin, n (%)					0,439
-Laki-laki	4 (10)	4 (10)	7 (17,5)	6 (15)	
-Perempuan	6 (15)	6 (15)	3 (7,5)	4 (10)	
Umur kehamilan (minggu), median	34 (32-35)	34 (32-36)	34 (32-36)	33,5 (32-36)	0,314
Berat badan lahir (gram), median	2050 (1600-2400)	2100 (1500-2350)	2000 (1300-2400)	1900 (1500-2400)	0,730
Cara persalinan, n (%)					0,939
-Spontan	4 (10)	5 (12,5)	4 (10)	5 (12,5)	
-Bedah kaisar	6 (15)	5 (12,5)	6 (15)	5 (12,5)	
Jenis susu, n (%)					0,740
-ASI	4 (10)	3 (7,5)	2 (5)	4 (10)	
-ASI + formula	6 (15)	7 (17,5)	8 (20)	6 (15)	

Dengan uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai $p=0,378$ ($> 0,05$), secara statistik tidak terdapat perbedaan lama hari mencapai volume enteral penuh antara empat kelompok (tabel 4.2).

Tabel 4.2 Hasil analisis Kruskal-Wallis

		N	Lama hari mencapai volume enteral penuh	<i>P</i>
Dosis eritromisin	2mg/kgbb	10	3 (2-12)	0,005
	5mg/kgbb	10	4 (1-16)	
	10mg/kgbb	10	3 (3-14)	
Plasebo		10	4 (3-11)	

Uji post hoc Mann-Whitney : plasebo vs 2 mg/kgbb $p=0,114$; plasebo vs 5 mg/kgbb $p=0,279$; plasebo vs 10 mg/kgbb $p=0,173$; 2 vs 5 mg/kgbb $p=0,908$; 2 vs 10 mg/kgbb $p=0,367$; 5 vs 10 mg/kgbb $p=0,617$

Tabel 4.3 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh kelompok plasebo dan eritromisin dosis 2 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh	<i>P</i>
Plasebo		12,55	0,114
Eritomisin 2 mg/kgbb	2	8,45	

Tabel 4.4 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh kelompok plasebo dan eritromisin dosis 5 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh	<i>P</i>
Plasebo		11,90	0,279
Eritomisin 5 mg/kgbb	5	9,10	

Tabel 4.5 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh

kelompok plasebo dan eritromisin dosis 10 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh	<i>P</i>
Plasebo		12,25	0,173
Eritromisin	10 mg/kgbb	8,75	

Tabel 4.6 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh kelompok eritromisin dosis 2 mg/kgbb dan 5 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh	<i>P</i>
Eritromisin	2 mg/kgbb	10,65	0,908
Eritromisin	5 mg/kgbb	10,35	

Tabel 4.7 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh kelompok eritromisin dosis 2 mg/kgbb dan 10 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai nutrisi enteral penuh	<i>P</i>
Eritromisin	2 mg/kgbb	9,35	0,367
Eritromisin	10 mg/kgbb	11,65	

Tabel 4.8 Perbedaan rerata peringkat lama hari mencapai volume enteral penuh kelompok eritromisin dosis 5 mg/kgbb dan 10 mg/kgbb

		Rerata peringkat lama hari mencapai	<i>P</i>
--	--	--	----------

nutrisi enteral penuh			
Eritromisin	5 mg/kgbb	9,85	0,617
Eritromisin	10 mg/kgbb	11,15	

Tabel 4.9 Hasil analisis regresi linier ganda pengaruh pemberian eritromisin profilaksis oral terhadap lama hari mencapai volume enteral penuh

Variabel bebas	Koefisien regresi (b)	CI 95%		<i>P</i>
		Batas bawah	Batas atas	
Pemberian eritromisin	0,138	-0,423	0,148	0,334
Umur kehamilan	0,438	-1,570	2,446	0,660
Berat badan lahir	0,007	-0,015	0,010	0,095
Jenis susu	-0,562	-2,863	1,738	0,622
Cara persalinan	-0,696	-2,870	1,478	0,519
Jenis kelamin	-1,701	-3,909	0,507	0,126
Adjusted R square :				
17,6%				
<i>P</i> < 0,05				

Tabel 4.9 menunjukkan terdapat pengaruh antara pemberian eritromisin terhadap lama hari mencapai volume enteral penuh, meskipun secara statistik tidak signifikan ($b = 0,138$; CI 95% = -0,423-0,148; $p = 0,334$). Terdapat pengaruh antara umur kehamilan terhadap lama hari mencapai volume enteral penuh, walaupun secara statistik tidak signifikan ($b = 0,438$; CI 95% = -1,570-2,446; $p = 0,660$) dan berat badan lahir terhadap lama hari mencapai volume enteral penuh, meskipun secara statistik tidak signifikan ($b = 0,007$; CI

95% = -0,015-0,010; $p = 0,095$). Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya pengaruh yang signifikan antara jenis susu, cara persalinan dan jenis kelamin terhadap lama hari mencapai volume enteral penuh.

Pembahasan

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian eritromisin profilaksis dosis 2, 5, 10 mg/kgbb dapat mempercepat waktu tercapainya volume enteral penuh pada bayi kurang bulan dibandingkan dengan pemberian plasebo, walaupun secara statistik tidak bermakna. Hasil tersebut serupa dengan uji klinis dengan kontrol plasebo yang dilakukan oleh Oei dkk yang melibatkan 43 bayi kurang bulan dengan umur kehamilan kurang dari 32 minggu. Dosis eritromisin yang digunakan sebagai profilaksis pada penelitian tersebut yaitu 2,5 mg/kgbb setiap 6 jam selama 10 hari. Hasil penelitian tersebut melaporkan terdapat perbedaan yang signifikan dalam berkurangnya episode terjadinya residu dan waktu tercapainya volume enteral penuh yang lebih cepat pada kelompok perlakuan.⁶ Penelitian dengan eritromisin dosis rendah (1,5 mg/kgbb tiap 6 jam) sebagai profilaksis yang dilakukan oleh Mohammadizadeh dkk, juga menunjukkan hasil yang sama yaitu waktu tercapainya volume enteral penuh yang lebih cepat pada kelompok eritromisin yaitu $10,11 \pm$

$2,51$ vs $12,71 \pm 5,76$ hari, yang bermakna secara statistik.¹

Pemberian eritromisin dosis 5 mg/kgbb/dosis setiap 8 jam sebagai terapi intoleransi minum oleh Ng dkk di Singapura terhadap 24 bayi kurang bulan juga menunjukkan waktu volume enteral penuh yang lebih cepat pada kelompok eritromisin, yaitu $24,9 \pm 2,9$ hari vs $30,8 \pm 4,1$ hari, tetapi secara statistik hal tersebut tidak bermakna.⁸ Penggunaan eritromisin dosis tinggi (10-12,5 mg/kgbb tiap 6 jam) pada penelitian mengenai efektifitas eritromisin untuk mengatasi intoleransi minum yang dilakukan Ng dkk di Hongkong dan Nuntnarumit dkk di Bangkok mendapatkan hasil yang sama. Namun kedua penelitian tersebut, eritromisin dosis tinggi diberikan sebagai terapi, bukan sebagai profilaksis.^{3,9} Dari uji beda antara masing-masing dosis 2, 5, 10 mg/kgbb pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan waktu tercapainya volume enteral penuh pada pemberian dosis 2 vs 10 mg/kgbb dan 5 vs 10 mg/kgbb, dimana pada pemberian dosis yang lebih rendah lebih mempercepat waktu tercapainya volume enteral penuh, walaupun secara statistik tidak signifikan. Sedangkan pada pemberian dosis 2 dan 5 mg/kgbb tidak terdapat perbedaan waktu tercapainya volume enteral penuh baik secara klinis maupun statistik.

Dari analisis regresi linier didapatkan hasil bahwa umur kehamilan, pemberian eritromisin dan berat badan lahir berpengaruh positif terhadap waktu tercapainya volume enteral penuh, sedangkan jenis susu tidak berpengaruh terhadap waktu tercapainya volume enteral penuh. Hasil ini sesuai dengan penelitian acak terkontrol yang dilakukan oleh Mathai dkk pada 50 BBLR yang diberikan eritromisin dosis 2 mg/kgbb setiap 8 jam, yang kemudian dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai waktu pengosongan lambung dengan mengukur penurunan di area antral. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa terdapat penurunan waktu pengosongan lambung yang signifikan pada kelompok perlakuan, dimana bayi dengan umur kehamilan >34 minggu dan berat badan lahir >2000 gram menunjukkan respon yang lebih baik. Dari penelitian ini juga melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan waktu pengosongan lambung pada pemberian jenis susu yang berbeda.⁷ Siklus MMC muncul setelah umur kehamilan 32 minggu, pada 34 minggu siklus ini lamanya bervariasi dengan interval yang mulai meningkat. MMC matur pada tahap ini memiliki periodisitas 20-40 menit.^{10,11} Ittmann dkk membandingkan aktivitas MMC pada bayi kurang bulan dengan bayi cukup bulan dan menunjukkan bahwa derajat koordinasi

antroduodenal membaik secara simultan pada bayi cukup bulan.¹²

Keterbatasan penelitian ini adalah pengukuran motilitas lambung hanya dinilai dengan mengukur waktu pencapaian volume enteral penuh. Seharusnya penilaian motilitas lambung secara obyektif menggunakan metode manometri antroduodenal. Kesulitan dalam melakukan pengambilan subyek penelitian karena banyaknya bayi kurang bulan yang mengalami sepsis, yang merupakan kriteria eksklusi untuk mendapatkan subyek yang homogen untuk mengurangi bias. Keterbatasan lainnya adalah tidak adanya penilaian efek samping pemberian eritromisin, terutama eritromisin dosis tinggi (>10 mg/kgbb) dimana dapat terjadi aritmia jantung maupun stenosis pilorus.

Kesimpulan

Penelitian ini memberikan kesimpulan sebagai berikut :

1. Tidak terdapat perbedaan pengaruh pemberian eritromisin profilaksis oral dosis 2 mg/kgbb, 5 mg/kgbb dan 10 mg/kgbb terhadap waktu pencapaian nutrisi enteral penuh pada bayi kurang bulan di HCU neonatus RSUD dr. Moewardi Surakarta.
2. Umur kehamilan, pemberian eritromisin dan berat badan lahir

berpengaruh terhadap waktu pencapaian nutrisi enteral penuh.

emptying time of low birth weight babies. *MJAFI*. 2007;63:226-228

Daftar Pustaka

1. Mohammadizadeh M, Ghazinour M, Iranpour R. Efficacy of prophylactic oral erythromycin to improve enteral feeding tolerance in preterm infants: a randomised controlled study. *Singapore Med J*. 2010;51: 952
2. Ng PC. Use of oral erythromycin for the treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Neonatology*. 2009;95:97–104
3. Ng PC, So KW, Fung KSC, Lee CH, Fok TF, Wong E, et al. Randomised controlled study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2001;84:177–82
4. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Ed.ke-3. Jakarta: Penerbit salemba medika;2010. h.35-80
5. Murti B. 2010. *Desain dan ukuran sampel untuk penelitian kuantitatif dan kualitatif di bidang kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. 2010. 98-103,117-18.
6. Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90:904-8
7. Mathai SS, Bawa KS, Bhandari A. Effect of erythromycin on gastric emptying time of low birth weight babies. *MJAFI*. 2007;63:226-228
8. Ng SC, Gomez JM, Rajadurai VS, Saw SM, Quak SH. Establishing enteral feeding in preterm infants with feeding intolerance: a randomised controlled study of low dose erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37:554-8
9. Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr* 2006;148:600-5
10. Boyle G, Mounsey A, Crowell K. What is the role of prokinetic agents for constipation? *JFP*. 2009;4:220d-220f
11. Tender JAF. Preterm infant nutrition. *Pediatr Rev*. 2004;25:328-9
12. Ittmann PI, Amarnath R, Berseth CL. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci*. 1992;37:14-9