

TESIS

**EVALUASI FAKTOR RESIKO PADA PASIEN PANKREATITIS POST
ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY
(PPE)**

*Risk factors evaluation in post-Endoscopic Retrograde
Cholangiopancreatography pancreatitis (PEP) patients*

Disusun dan diajukan oleh:

SITTI JAMIATUL HUSNAH JALIASMANI

C101215209



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

TESIS

**EVALUASI FAKTOR RESIKO PADA PASIEN PANKREATITIS POST
ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY
(PPE)**

*Risk factors evaluation in post-Endoscopic Retrograde
Cholangiopancreatography pancreatitis (PEP) patients*

Disusun dan diajukan oleh:

SITTI JAMIATUL HUSNAH JALIASMANI

C101215209



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

KARYA AKHIR

**EVALUASI FAKTOR RESIKO PADA PASIEN PANKREATITIS POST
ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANKREATOGRAPHY (PPE)**

**RISK FACTORS EVALUATION IN POST-ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY PANKREATITIS (PEP) PATIENS**

Disusun dan diajukan oleh :

SITTI JAMIATUL HUSNAH JALIASMANI

Nomor Pokok : C101215209

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 12 Januari 2021

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr.dr.A.M.Luthfi Parewangi,Sp.PD,KGEH
Pembimbing Utama

Dr.dr.Fardhah Akil,Sp.PD,KGEH
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis, Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas

Nakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun,Sp.PK(K),Ph.D.
NIP. 196305181998022001



Dr.dr.Irfan Idris,M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sitti Jamiatul Husnah Jalias

No. Stambuk : C101215209

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul Penilaian Faktor Resiko pada Pasien Pankreatitis Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari hasil tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2021

Yang menyatakan,


Sitti Jamiatul Husnah Jalias

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. DR. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), Ph.D**, Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH**, Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH**, dan **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD**, Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **DR. Dr. Wasis Udaya Sp.PD K-Ger**, pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

8. **DR. Dr. Muhammad Luthfi Parewangi SpPD -KGEH dan Dr.dr Fardah Akil SpPD-KGEH**, selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP dan DR. Dr. Faridin HP SpPD-KR**, selaku Sekretaris dan mantan. Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Dr. dr. Muhammad Luthfi Parewangi SpPD-KGEH, Dr.dr. Fardah Akil SpPD-KGEH, Dr.dr. Nu'man As Daud SpPD-KGEH, Prof Dr.dr. Syakib Bakri SpPD-KGH, Dr.dr. Hasyim Kasim SpPD-KGH, Dr.dr. Faridin HP SpPD-KR, dan DR. Dr. Arifin Seweng, MPH.**

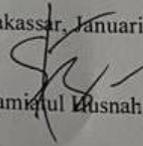
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS Dayaku Raja, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan Januari 2016 **Dr. Tri Yulia Rini, Dr. Asyura, Dr. Ivan, Dr. Nurmila, Dr. Vera, Dr. Andy Hakim, Dr. M. Junaedi, Dr. Kartika, Dr. Resy, Dr. Trina, Dr. Hari** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
18. Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat, rasa sayang cinta dan kasih saya kepada **suami saya Dr. Yudha Syamsul Chaerah Pratama dan putra kesayangan kami Ahmad Alqur Alfaridzi** yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya.
19. Pada saat yang berbahagia ini juga tidak lupa saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **orang tua saya**

H.Jalias Mani dan Hj. Sitti Aisyah dan kedua Orangtua Mertua saya Kolonel (P) H.M Junus Djaelani dan Dra. Hj. Nurul Chamisany yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

20. Kepada Para saudara saudari saya yang juga senantiasa mendoakan dan memberi dukungan kepada saya **Muh. Jamil Jalias, Muh.Jair Jalias, Muh.Jahilal Jalias, Sitti Jahidah Jalias, Sitti Jahkiah Jalias, Sitti Jaifah Jalias, Muh.Jarusliamin Jalias dan Sitti Jaidil Fitri Dewi Jalias.**
21. Kepada para sahabat sahabat saya yang selalu memberi dukungan dan semangat dalam menjalani masa studi saya **Dr. Marina Musyawwirina Sp.N, Dr. Prawina Lindiawaty SpPD, Dr. Sitti Suleha Umar Sp.M, M.Kes.**
22. Kepada para junior, teman, adik, sahabat saya di PPDS yang selalu membantu, memberi dukungan selama masa Pendidikan sy **Dr. Sitti Rahmah, Dr. Irfan Saputra Dr. Akba: Iskandar, Dr. Dwi Putri Baso dan Dr. Akiko Syawalidhany Tahir**

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Januari 2021


Sitti Jamiatul Husnah Jalias

Daftar Isi

Kata Pengantar	iii
Abstrak	viii
Abstract	ix
Daftar isi	x
Daftar tabel	xiii
Daftar istilah	xiv
I. Pendahuluan	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
II. Tinjauan Pustaka	
2.1. Pankreatitis	5
2.2. Pankreatitis Post ERCP	6
2.3. Patofisiologi Pankreatitis Post ERCP	11
2.4. Penatalaksanaan Pankreatitis Post RRCP	13
III. Kerangka Teori	
3.1. Kerangka Teori	17
3.2. Kerangka Konsep	18
3.3. Hipotesis Penelitian	18
IV. Metodologi Penelitian	
4.1. Rancangan Penelitian	19
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	19
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	19
4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	19
4.5. Jumlah sample penelitian	20
4.6. Metode Penelitian	20

4.7.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	20
4.8.	Analisis Data	21
4.9.	Alur Penelitian	22
V.	Hasil Penelitian	
5.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	23
5.2.	Analisis Faktor Risiko Terhadap Terjadinya Pankreatitis Post ERCP	
5.2.1.	Hubungan Jenis Kelamin dengan PEP	25
5.2.2.	Hubungan Umur dengan PEP	25
5.2.3.	Hubungan Diagnosis awal dengan PEP	26
5.2.4.	Hubungan riwayat pankreatitis dengan PEP	26
5.3.	Analisis Faktor prosedur ERCP Terhadap Terjadinya Pankreatitis Post ERCP	
5.3.1.	Hubungan Pemasangan stent dengan PEP	27
5.3.2.	Hubungan dilakukan Spingterektomi dengan PEP	27
5.3.3.	Hubungan Pemasangan ballooning Retriver dengan PEP	28
5.3.4.	Hubungan Pemasangan dilakukan kanulasi dengan PEP	28
5.3.5.	Hubungan Pemasangan Dilatasi Bilier dengan PEP	29
5.3.6.	Hubungan Pemasangan Durasi Tindakan dengan PEP	29
VI.	Pembahasan	
6.1	Analisis Karakteristik Faktor Risiko Terhadap Terjadinya Pankreatitis Post ERCP	30
6.2	Analisis Faktor prosedur ERCP Terhadap Terjadinya Pankreatitis Post ERCP	33
VII.	Penutup	
7.1.	Ringkasan	37
7.2.	Kesimpulan	37
7.3.	Saran	37
	Daftar Pustaka	38
	Lampiran	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kerangka Teori	17
Gambar 2.	Kerangka Konsep	18
Gambar 3.	Alur Penelitian	22

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Sebaran kategori Variable Penelitian	24
Tabel 2.	Karakteristik Subjek Penelitian	23
Tabel 3:	Hubungan Jenis Kelamin dengan PPE	25
Tabel 4:	Hubungan Umur dengan PPE	25
Tabel 5:	Hubungan Diagnosis awal dengan PPE	26
Tabel 6:	Hubungan riwayat pankreatitis dengan PPE	26
Tabel 7:	Hubungan Pemasangan stent dengan PPE	27
Tabel 8:	Hubungan dilakukan Spingterektomi dengan PPE	27
Tabel 9:	Hubungan Pemasangan ballooning Retriver dengan PPE	28
Tabel 9:	Hubungan Pemasangan dilakukan kanulasi dengan PPE	28
Tabel 10:	Hubungan Pemasangan Dilatasi Bilier dengan PPE	29
Tabel 11:	Hubungan Durasi Tindakan dengan PPE	29

ABSTRAK

Sitti Jamiatul Husnah Jalias: Evaluasi Faktor Resiko Pada Pasien Pankreatitis Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography pancreatitis (PPE) (supervised by Muhammad Luthfi Parewangi and Fardah Akil)

Abstrak

Latar Belakang: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) merupakan prosedur eksklusif, dan modalitas terapi endoskopi serta prosedur khusus yang digunakan untuk diagnosis dan pengobatan gangguan pankreas dan sistem empedu. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) adalah prosedur endoskopi yang berkaitan dengan tingkat kompleksitas tertinggi. Pankreatitis pasca ERCP (PEP) adalah komplikasi yang paling umum terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya PEP.

Metode: Penelitian ini dilakukan dalam penelitian analitik dengan pendekatan cross-sectional menggunakan data rekam medis Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Januari 2017 - Agustus 2020. Kadar amilase dan enzim lipase serum terdapat di dalam darah dan dinyatakan dalam IU / mL. Pankreatitis post ERCP ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis oleh *The Atlanta Classification 2012* yaitu berdasarkan temuan 2 dari 3 kriteria yaitu (1). nyeri perut konsisten dengan pankreatitis akut, 2). Peningkatan amilase atau lipase lebih dari 3 kali batas atas normal, dan 3). Bukti adanya peradangan pankreas yang terlihat dengan hasil pencitraan

Hasil: Penelitian ini melibatkan 310 subjek pasien pasca ERCP yang terdiri dari 60,3% laki-laki, 74,5% usia <60 tahun, 55,5% diagnosis bukan batu saluran empedu. Insiden PEP adalah 24 (7,7%). Meskipun dianggap tidak signifikan, kejadian PEP lebih banyak ditemukan pada wanita, usia <60 tahun, tidak ada riwayat pankreatitis sebelumnya dan, diagnosis bukan batu saluran empedu. Kejadian PEP berdasarkan prosedur pengobatan juga lebih banyak pada waktu kanulasi ≥ 20 menit (69,7%), lama prosedur ≥ 50 menit tanpa pemasangan balloon retriever, sfingterektomi, pemasangan stent, dan dilatasi bilier.

Kesimpulan: Kejadian PPE ditemukan meningkat pada evaluasi beberapa faktor risiko yang ditemukan secara klinis dan pada prosedur tindakan ERCP, namun tidak memperlihatkan hubungan dengan kejadian PPE.

Kata kunci: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, faktor risiko.

ABSTRACT

Sitti Jamiatul Husnah Jalias: Risk factors evaluation in post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography pancreatitis (PEP) patients (supervised by Muhammad Luthfi Parewangi and Fardah Akil)

Abstract

Background: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) is an exclusive procedure, and endoscopic therapy modality as well as specific procedure used for diagnosis and treatment in pancreatic and bile system disorders. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) is an endoscopy procedure related to the highest complexity level. Post ERCP Pancreatitis (PEP) is the most common complication to occur. This study aimed to investigate the factors affecting the occurrence of PEP.

Methods: The present study was conducted in an analytical study with cross-sectional approach using medical record data of Wahidin Sudirohusodo Hospitas Makassar from January 2017- August 2020. Serum levels of amylase and lipase enzymes are in the blood and stated in IU/mL. The Atlanta Classification lists abdominal pain consistent with 1). abdominal pain consistent with acute pancreatitis, 2). Amylase or lipase elevation to more than 3 times the upper limit of normal, and 3). evidence of pancreatic inflammation revealed by abdominal imaging. Under both definitions, 2 of the 3 criteria are required for a diagnosis.

Results: This study included 310 subjects of post-ERCP Patients consisted of 60.3% male, 74.5% age <60 years old, 55,5% bile duct non stones. The incidence of PEP was 24 (7.7%). Even though it was consider not significant, PEP incidence was more likely found in females, age <60 years old, no pancreatitis history before and, bile duct non stones. PEP incidence based on treatment procedure was also more on the cannulation time ≥ 20 minutes (69.7%), duration of Procedure ≥ 50 minutes without balloon retriever treatment, spincterectomy, stent application, and biliary dilatation.

Conclusions : The incidence of PPE was found to be increased on the evaluation of several risk factors found clinically and on the ERCP procedure, but did not show an association with the incidence of PPE.

Keywords: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, pancreatitis, post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, risk factors.

BAB I PENDAHULUAN

I. Latar Belakang

Endoskopi retrograde cholangiopancreatography (ERCP) adalah prosedur eksklusif, dan modalitas terapi endoskopi serta prosedur khusus yang digunakan untuk diagnosis dan perawatan pada gangguan sistem pankreas dan empedu. Prosedur ini dikembangkan sebagai modalitas diagnostik pada akhir 1960-an dan awal 1970. Sfingterotomi bilier pertama dilakukan pada tahun 1974, dan sejak itu, ERCP merupakan prosedur untuk intervensi terapeutik pada saluran empedu yang telah berkembang pesat.^{1,3}

Endoskopi retrograde cholangiopancreatography (ERCP) umumnya dilakukan untuk manajemen dan diagnostik choledocholithiasis, neoplasma bilier dan pankreas, manajemen pasca operasi, dan komplikasi perioperatif bilier. Prosedur ini dilakukan oleh ahli gastroenterologi. Terapi endoskopi retrograde kolangiopancreatography (ERCP) tetap menjadi salah satu prosedur endoskopi paling kompleks dalam manajemen non-bedah pada beberapa penyakit pankreatobiliary.^{2,3}

Meskipun dianggap aman, ERCP adalah salah satu prosedur endoskopi terkait dengan tingkat komplikasi tertinggi. Post ERCP Pankreatitis (PEP) adalah komplikasi paling umum dari ERCP, dimana angka morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sebagai tambahan ahli endoskopi terapeutik yang melakukan ERCP harus memiliki pemahaman menyeluruh tentang faktor risiko terkait pasien dan prosedur untuk terjadinya PEP.¹ Efek samping dari ERCP sekitar kurang lebih 7%

dari semua komplikasi yang terjadi, dan angka kematian tidak lebih dari 0,1% . Kejadian buruk ERCP meliputi pankreatitis, perdarahan, infeksi, perforasi, dan kejadian kardiopulmoner terkait sedasi.^{2,3}

Komplikasi utama yang timbul dari terapi ERCP yang paling banyak dilaporkan yakni pankreatitis akut, kemudian perdarahan, perforasi, dan kolangitis. Insiden komplikasi post ERCP yang dilaporkan sangat bervariasi dari beberapa penelitian antara lain pankreatitis 1-5% perforasi 1-2% dan kolangitis 1-5%, pada studi lain dilaporkan komplikasi post ERCP yakni pankreatitis 5,4% dan perdarahan 2%.^{2,3,5}

Beberapa studi klinis besar telah melaporkan kejadian post ERCP pankreatitis (PEP) menjadi 3% sampai 5%. Hasil meta-analisis terdiri dari 21 calon studi menemukan kejadian PEP menjadi konsisten dengan penelitian yang dijelaskan sebelumnya sekitar 3,5%. Namun, tingkat PEP berkisar dari 1% hingga hampir 16% tergantung pada keadaan pasien.⁶

Ada beberapa pasien dan faktor-faktor terkait prosedur yang dimiliki telah diidentifikasi untuk meningkatkan risiko PEP. Kehadiran beberapa faktor dapat memiliki efek kumulatif. Faktor resiko terjadinya pankreatitis post ERCP antara lain jenis kelamin wanita, usia muda (<55 tahun), riwayat pankreatitis, riwayat PEP sebelumnya. Selain itu juga ada pula Faktor Risiko Terkait Prosedur termasuk kanulasi yang sulit sfingterotomi, dilatasi balon, pemasangan stent, ampullectomy serta lamanya tindakan. Mekanisme potensial dari cedera pankreas selama ERCP, keadaan umum pasien dan faktor risiko terkait prosedur, telah diskusikan pada studi

terbaru yang melibatkan farmakologis dan intervensi prosedural yang bertujuan mengurangi tingkat PEP.^{1,6}

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

Berapa prevalensi pankreatitis pada pasien post ERCP

Apa saja faktor faktor yang mempengaruhi pankreatitis post ERCP (PPE)

I.3 Tujuan Penelitian

I. 3. 1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui faktor faktor yang mempengaruhi terjadinya pankreatitis post tindakan ERCP

I. 3. 2 Tujuan Khusus

1. Memberikan gambaran karakteristik subjek penelitian yaitu pasien yang mengalami pankreatitis post tindakan ERCP
2. Menganalisa hubungan antara usia dengan terjadinya pankreatitis post tindakan ERCP
3. Menganalisa hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya pankreatitis post tindakan ERCP
4. Menganalisa hubungan antara diagnosis awal penyakit dengan terjadinya pankreatitis post tindakan ERCP
5. Menganalisa hubungan antara prosedur tindakan dengan terjadinya pankreatitis post tindakan ERCP

I. 4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pravelensi pankreatitis dan faktor faktor apa saja yang dapat mempengaruhi terjadinya pankreatitis pada pasien pasien post ERCP

I.4. 1 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui angka prevalensi terjadinya pankreatitis pada pasien pasien post ERCP dan faktor faktor apa saja yang mempengaruhi terjadinya pankreatitis post ERCP maka diharapkan dapat menjadi referensi dalam meningkatkan pencegahan dan penanganan pada pasien pasien pankreatitis post ERCP.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Pankreatitis

Pankreatitis akut adalah kondisi radang pankreas yang bisa menyebabkan cedera lokal, sindrom respons inflamasi sistemik, dan kegagalan organ.⁷ Pankreatitis akut merupakan inflamasi pada kelenjar eksokrin pankreas dimana etiologi paling sering yaitu batu empedu (40-70%) dan alkohol (25-35%). Bentuk yang paling sering ditemukan yaitu pankreatitis bilier yang disebabkan obstruksi transien duktus bilier dan pankreatikus sehingga menyebabkan refluks bilier dan isi duodenum ke duktus pankreatikus dan atau peningkatan tekanan hidrostatis pada duktus pankreatikus.⁸ Sebagian besar batu empedu dapat sampai ke duodenum kemudian dikeluarkan melalui feces. Akan tetapi pada beberapa kasus, koledokolelitiasis persisten dapat menyebabkan obstruksi duktus pankreas dan atau *biliary tree* sehingga menyebabkan pankreatitis dan atau kolangitis. Penyebab lainnya antara lain metabolik (hiperkalsemia, hiperparatiroid), hipertrigliserida primer maupun sekunder, dan massa yang menyebabkan obstruksi pada saluran pankreas. Adapun penyebab yang jarang

termasuk reaksi obat, pankreas akibat keganasan dan kistik, dan hipertrigliseridemia.^{6,8}

Insidens pankreatitis akut semakin meningkat dari 14,8 dalam pada 100.000 (1990-1994) menjadi 31,2 pada 100.000 (2010-2013).⁸ Insidens pankreatitis akut sama pada pria dan wanita, akan tetapi didapatkan bahwa pankreatitis pada wanita lebih sering berhubungan dengan kolelitiasis/koledokolelitiasis.^{9,10}

Diagnosis pankreatitis membutuhkan setidaknya 2 hal berikut (1). Nyeri perut yang khas, (2). Peningkatan enzim pankreas (yaitu, amilase atau lipase meningkat >3kali batas atas normal), (3). Dan atau bukti radiografi pankreatitis pada pencitraan. Nyeri perut pada pankreatitis akut tipikal pada epigastrik atau kuadran kiri atas. Nyeri bersifat menetap dan menjalar ke punggung dan dada.^{6, 11,12}

Terdapat 2 fase pada pankreatitis yaitu fase akut (*early*) yang terjadi dalam 1 minggu ditandai dengan sindrom inflamasi sistemik dan atau kegagalan organ; dan fase lambat (*delay*) yang terjadi >1 minggu, ditandai dengan inflamasi lokal. Inflamasi lokal didefinisikan sebagai adanya cairan peripankreas, nekrosis pankreas dan peripankreas (steril maupun terinfeksi), pseudokista.¹¹

II. 2 Pankreatitis post ERCP

Pankreatitis post ERCP (PEP) adalah komplikasi paling umum dan paling serius dari pasca prosedur ERCP.^{13,15} Pankreatitis post ERCP ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis oleh *The Atlanta Classification 2012* yaitu 1). nyeri perut konsisten dengan pankreatitis akut, 2). Peningkatan amilase atau lipase lebih dari 3 kali batas atas normal, dan 3). Bukti adanya peradangan pankreas yang

terlihat dengan hasil pencitraan. Berdasarkan definisi tersebut, 2 dari 3 kriteria diperlukan untuk diagnosis.^{1,6,11,12,14}

Pankreatitis post ERCP didiagnosis saat onset baru atau adanya keluhan nyeri perut yang berlangsung lama lebih dari 24 jam menyebabkan rawat inap yang tidak direncanakan untuk lebih dari satu malam atau rawat inap yang berkepanjangan dan dikaitkan dengan peningkatan minimal 3 kali lipat serum amilase pada sekitar 6 atau 24jam pasca prosedur.³ Dalam klasifikasi konsensus diterbitkan pada tahun 1991 oleh *Cottoneta* PEP didefinisikan sebagai Sindrom klinis sugestif untuk pankreatitis akut (intens) sakit perut yang bersifat akut disertai dengan amilase lebih dari 3 kali normal kisaran setidaknya 24 jam post dilakukan tindakan prosedur ERCP.¹⁴

Endoskopi retrograde cholangiopancreatography (ERCP) dilaporkan oleh 24 ahli endoskopi Amerika Serikat dan hasilnya mirip dengan standar yang direkomendasikan *America Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE). Tingkat kanulasi empedu dalam rata-rata 95%, tingkat keberhasilan untuk batu empedu di bawah 10 mm adalah 97%, turun menjadi 89% untuk batu di atas 10 mm sedangkan keseluruhan tingkat komplikasi yang dilaporkan ringan (3%), dan sedang (1%).²¹

Insiden pankreatitis akut post ERCP pada prospektif besar studi yang diterbitkan selama dua dekade terakhir berkisar 1% hingga 40% karena tergantung pada faktor pasien, prosedur, definisi penelitian dan metodologi. Sebagian besar kasus pankreatitis post ERCP tingkat keparahan ringan sedang berat. Hanya 0,1 hingga 0,5% pasien yang menjalani ERCP berkembang

pankreatitis akut berat, dan kematian akibat PEP diperkirakan hanya 0,7 hingga 0,11%. Namun, risiko PEP mungkin setinggi 30-40% di pasien dengan faktor risiko tertentu. Selanjutnya, pankreatitis adalah komplikasi paling umum untuk tuntutan hukum terkait ERCP, terhitung hingga 50% dari semua litigasi terkait ERCP. Dalam upaya untuk membakukan definisi PEP, Cotton et al menerbitkan kriteria konsensus pada tahun 1991 yang didasarkan pada tinjauan lebih dari 15.000 kasus. Selanjutnya, PEP memiliki dampak penting pada stres endoskopi dan dianggap paling banyak tuntutan hukum malpraktek yang melibatkan ERCP.^{1,2,15}

Di antara faktor-faktor risiko pasti atau risiko tinggi terjadinya pankreatitis post ERCP adalah jenis kelamin perempuan, usia muda, disfungsi sfingter Oddi, tidak ada pankreatitis kronis, dan riwayat PEP sebelumnya.^{4,6,14}

Insiden komplikasi juga dilaporkan dalam studi prospektif pada tahun 1998, oleh Loperfido sebanyak 0,74% untuk pankreatitis akut setelah dilakukan prosedur diagnostik dan 1,4% setelah dilakukan prosedur terapeutik. Studi yang lebih baru diterbitkan oleh Wang pada tahun 2009 menyebutkan sebuah insiden 4,3%, menjumlahkan diagnostik dan terapi prosedur.¹⁴

Consensus Criteria System untuk Pankreatitis akut post ERCP:

1. Ringan

Terdapat gejala klinis

Menetap dalam 24jam

Mebutuhkan perawatn 3 hari

Enzim Amilase naik 3 kali dari nilai normal

2. Sedang

Mebutuhkan 4-10 hari perawatan

3. Berat

Mebutuhkan perawatan ICU

Perawatan hingga lebih dari 10 hari

Gambaran pseudocyst

Kebutuhan akan pengobatan invasive (drainase perkutaneus atau operasi terbuka) parah lokal atau sistemik komplikasi yang bertahan lebih dari 10 hari pasca perawatan. Temuan CT yang termasuk adanya nekrosis jaringan yang melibatkan >30% dari kelenjar pankreas atau cairan peripankreatik juga digunakan untuk mengklasifikasikan pankreatitis derajat berat.^{3,14}

Revisi Atlanta Severity merupakan klasifikasi untuk pankreatitis Akut post ERCP :

1. Ringan

Kegagalan organ baik local maupun sistemik

2. Sedang

-Kegagalan organ transien (kegagalan organ < 2hari),

-Komplikasi lokal, dan atau kejadian eksaserbasi

3. Berat

-kegagalan organ yang menetap (>2 organ)

Pankreatitis akut berat dikaitkan dengan kegagalan organ persisten (kardiovaskular, pernapasan, dan / atau ginjal), dan mortalitas yang tinggi.¹⁹

Untuk diagnosis laboratorium pada pankreatitis berat:

- Nilai serum amilase lipase meningkat 3 kali lipat dari nilai normal,
- Kadar protein C-reaktif >150 mg/l pada hari ketiga
- Hematokrit >44%
- Urea >20 mg/dl
- Prokalsitonin adalah tes laboratorium yang paling sensitive untuk mendeteksi infeksi pancreas
- Dengan tidak adanya batu empedu atau riwayat penggunaan alkohol, kadar trigliserida dan kalsium serum harus di ukur, Kadar trigliserida >11,3 mmol/L(1000 mg/dl) dapat dijadikan bukti etiologi yang lain.¹⁹

Adapun *Bised index of severity acute pankreatitis (BISAP)* skor juga digunakan untuk menilai keparahan pankreatitis: (masing-masing 1 point tiap kriteria):

- Nitrogen urea darah >8,9 mmol
- Gangguan status mental
- Adanya peradangan sistemik
- Umur >60 tahun
- Efusi plura pada radiografi

0-2 poin: angka mortalitas rendah, 3-5 angka mortalitas tinggi.^{6,19}

Baik konsensus Cotton maupun klasifikasi Atlanta yang direvisi keduanya disetujui oleh *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

Guidelines (ESGE) 2014 sebagai definisi PEP dan penilai tingkat permasalahan, bahwa keduanya memberikan pernyataan tentang toleransi definisi yang buruk^{14,16,19}.

Penelitian yang dilakukan oleh Dadang Makmun dkk pada tahun 2015, melaporkan dari 238 pasien yang menjalani prosedur ERCO, Enam puluh tiga pasien (26,5%) didiagnosis dengan PEP, dan 33 di antaranya (52,4%) diklasifikasikan sebagai pankreatitis berat.¹⁷

Citta Ranjan Panda pada tahun 2017, melaporkan 314 pasien, laki-laki 161 dan perempuan 153. Indikasi yang paling umum untuk ERCP adalah penyakit kuning obstruktif maligna (N = 171, 54%) dan choledocholithiasis (N = 137, 43,6%). Komplikasi pasca ERCP berkembang pada 25 pasien (8%). Pankreatitis adalah komplikasi pasca-ERCP yang paling umum.¹⁸

Iorgulescu dkk pada tahun 2013 melaporkan dari 900 case pasien yang menjalani prosedur ERCP adalah pankreatitis akut (3,7%), perdarahan papiler (1,04%), perforasi duodenum retroperitoneal (0,69%) dan komplikasi septik bilier seperti kolesistitis akut dan kolangitis (1,21%).¹⁴

Penelitian oleh Panaglotis Katsilenos dkk, melaporkan dari 2,715 kasus. Setelah terapi ERCP pertama, 327 pasien menderita komplikasi; pankreatitis 132 (4,9%) pasien, perdarahan 122 (4,5%) pasien, kolangitis 63 (2,3%) pasien, perforasi 3 (0,11%) pasien.³

II.3 Patofisiologi Pankreatitis Post ERCP

Mekanisme patofisiologi yang terlibat dalam terjadinya pankreatitis post ERCP antara lain: ^{14,16}

A. Obstruksi mekanikal pankreas melalui:

- ✓ Sebuah cedera mekanis spingter pankreas atau main proximal ductus pankreas
- ✓ Edem spingter pankreas oleh karena spingterektomi atau cedera termal
- ✓ Faktor patogen PEP, trauma kanulasi papilla menyebabkan peregangan spingter atau edem papilla sehingga menyebabkan hambatan dari aliran pankreas.
- ✓ Kejang spingter yang berkepanjangan pada hipertoni spingter^{14,16}

B. Peningkatan tekanan hidrostatik pada system ductus pankreas:

- ✓ Adanya tekanan injeksi media kontras yang berlebihan dalam saluran pankreas
- ✓ Manometri pankreas tanpa aspirasi distal
- ✓ Kompresi ekstrinsik dari main ductus pankreas melalui obstruksi kalkulus distal choledochal
- ✓ Kombinasi kimia, termal, mekanik, hidrostatik, enzimatik, alergi dan cedera hidrostatik dari pengisian saluran pankreas dengan kontras^{14,16}

C. Kontaminasi bakteri oleh:

- ✓ Pengisian kontras pada duodenal

- ✓ Bakteri melepaskan sitokin dari sel sel kekebalan sehingga menyebabkan kerusakan sel pada pancreas
- ✓ Aktivasi intraseluler dienzim proteolitik pancreas, autodigestin dan pelepasan inflamasi
- ✓ Kurangnya kepatuhan terhadap tindakan aseptik sebelum dan sesudah tindakan^{14,16}

D. Genetik-> kekurangan alfa-1-anti trypsin homozigot -> peningkatan terjadinya PEP.^{14,16}

II.4. Tatalaksana Pankreatitis post ERCP

PENCEGAHAN PANKREATITIS POST ERCP

a. Pemasangan stent pada ductus pancreas

Bukti telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir tentang penggunaan penempatan stent saluran pankreas untuk mencegah pengembangan PEP. Penempatan stent duktus pankreas dianggap memungkinkan untuk pengurangan tekanan dalam saluran pankreas. Pada tahun 1998, uji coba terkontrol secara acak pasien dengan SOD dan tekanan sfingter pankreas yang tinggi pada manometri menunjukkan bahwa saluran pankreas. Penempatan stent setelah sphincterotomy bilier secara signifikan mengurangi tingkat PEP.¹

b. Profilaksis

NSAID dikenal sebagai inhibitor fosfolipase A2 yang kuat. Selama dekade terakhir, banyak uji klinis telah menyelidiki penggunaan NSAID

dubur untuk pencegahan PEP. Teori yang mendasari adalah bahwa agen anti-inflamasi profilaksis dapat memblokir atau memoderasi kaskade awal yang mengarah ke PEP klinis. Dampak profilaksis dari NSAID dubur (indomethacine) pada PEP menghambat enzim siklooksigenase (COX) dan fosfolipase A₂, yang dipertimbangkan bagian penting dari kaskade inflamasi primer pankreatitis akut melalui regulasi mediator proinflamasi.^{13,17,20}

c. Pemberian cairan intravena

Solusi Lactated Ringer (LR) telah ditunjukkan dalam jumlah kecil uji coba acak, hasilnya lebih efektif dan terkontrol pada pankreatitis akut. Karena hidrasi intravena penting dalam mengobati pankreatitis, pemberian agresif cairan intravena selama ERCP dapat membantu mencegah atau membatasi tingkat keparahan PEP. Berikan 1-L bolus larutan LR diawal setiap prosedur ERCP, dan tambahkan 1 hingga 3 L dari Solusi LR untuk kasus-kasus berisiko tinggi, tergantung pada prosedurnya panjang dan berat pasien. Pada referensi yang lain dikatakan bahwa hidrasi agresif (3cc/kg/jam selama ERCP, bolus 20cc/kg setelah ERCP dan hidrasi dengan cairan yang sama (1,5 cc/kg/jam) selama 8jam setelah ERCP.^{1,13}

d. Allopurinol dan N-acethylcistein

Cedera endotel kapiler, dimediasi oleh radikal bebas yang diturunkan dari oksigen, diperkirakan memainkan peran penting dalam patogenesis

akut. Xanthine oksidase diperkirakan menghasilkan radikal bebas yang diturunkan dari oksigen melalui katalis konversi hipoksantin menjadi xanthine. Allopurinol penghambat xanthin oksidase bertujuan untuk mediasi jalur ini, sehingga dapat mengurangi kejadian PEP.⁶

e. Inhibitor protease

Aktivasi dan perbanyakan protease yaitu trypsin, adalah salah satu pemicu dalam pengembangan kejadian pankreatitis, inhibitor proteases ini bertujuan mencegah trypsin untuk pencegahan PEP seperti gabexate, ulinastin dan nafamostat mesylate.^{6,19,20}

PENATALAKSANAAN POST ERCP

1. Resusitasi cairan

Resusitasi cairan secepatnya diindikasikan untuk mencapai target perfusi yang optimal, tanpa menunggu memburuknya kondisi tubuh. Administrasi fluida harus dipandu oleh penilaian ulang status hemodinamik, karena kelebihan cairan diketahui memiliki efek merugikan. Kristaloid isotonik adalah cairan pilihan.^{13,19}

2. Antibiotik

Antibiotik menjadi rekomendasi untuk pankreatitis:

- Golongan Aminoglikosida (tobramycin dan gentamicin)
- Golongan sefalosporin generasi ketiga: piperacillin/tazobactam isefektif untuk kuman gram positif dan anaeroba

- Golongan kuinolon: ciprofloxacin dan moxifloxacin
- Golongan betalaktam: Karbapenem, meropenem
- Metnonidazol: Spektrum bakterisidal terfokus paling eksklusif terhadap anaerob, juga menunjukkan penetrasi yang baik ke pankreas
- Bakteri Gram-negatif gastro-intestinal (*Escherichia coli*, *Pro-teus*, *Klebsiella pneumonia*).
- Bakteri Gram-positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*).
- Infeksi jamur adalah komplikasi serius dari akut pankreatitis dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. *Candida albicans* adalah organisme yang paling sering ditemui, diikuti oleh *Candida tropicalis* and *Candida krusei*.¹⁹

3. Somatostatin dan ocreotide

Injeksi bolus dilakukan (4 lg / kg atau 250 lg tepat sebelum pemasangan kateter atau tepat setelah diagnostik ERCP, injeksi bolus mengurangi pankreatitis pasca-ERCP dan juga bermanfaat pada hiperamylasemia^{6,19,20}

4. Inhibitor protein kinase

Semapimod, sintetis guanyl hydrazone yang menghambat fosforilasi p38 protein kinase teraktivasi mitogen, ditemukan signifikan pengurangan hiperamylasemia post-ERCP.^{6,19,20}