

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA PARAMETER KOLESTASIS DENGAN PARAMETER  
INFLAMASI PADA PASIEN KOLEDOKOLITIASIS**

**CORRELATION BETWEEN CHOLESTASIS PARAMETERS WITH INFLAMMATORY  
PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS**

Disusun dan Diajukan oleh :

**TAKWIN DAINUR**

**C015182005**



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

**2023**

**HUBUNGAN ANTARA PARAMETER KOLESTASIS DENGAN PARAMETER  
INFLAMASI PADA PASIEN KOLEDOKOLITIASIS**  
CORRELATION BETWEEN CHOLESTASIS PARAMETERS WITH INFLAMMATORY  
PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi  
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**TAKWIN DAINUR  
C015182005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA PARAMETER KOLESTASIS DENGAN PARAMETER  
INFLAMASI PADA PASIEN KOLEDOKOLITIASIS**

**CORRELATION BETWEEN CHOLESTASIS PARAMETERS WITH INFLAMMATORY  
PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITIASIS**

Disusun dan diajukan oleh :

**TAKWIN DAINUR**

Nomor Pokok : C015182005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 November 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH

Pembimbing Pendamping



dr. Susanto Hendra Kusuma, Sp.PD, K-GEH

Ketua Program Studi Spesialis 1



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP  
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Takwin Dainur

NIM : C015182005

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Hubungan antara Parameter Kolestasis dengan Paramater Inflamasi pada Pasien Koledokolitiasis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari 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, 23 November 2023

Yang menyatakan

A 10,000 Indonesian Rupiah metal stamp (METAL TEMBAL) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the serial number 493C5AKX70853. The signature is written in black ink over the stamp.

dr. Takwin Dainur

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah, serta inayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** dan **Prof. Dr. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor dan mantan Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekretaris Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengawasi kelancaran proses pendidikan dan sebagai orang tua selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
3. **Prof. dr. Budu, Sp.M(K), M.MED.ED**, Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN** dan **dr. Uleng Bahrun, Sp. PK (K), Ph.D**, selaku Kepala dan mantan Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau

untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan.

6. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku Guru Besar kami, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik referat, paper nasional, maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.
7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan banyak arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, sertasenantiasa mengawasi kelancaran proses pendidikan saya sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas bimbingan dan arahnya selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** dan **dr. Susanto H. Kusuma, Sp.PD, K-GEH**, selaku pembimbing karya akhir saya atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**, selaku penguji karya akhir saya. Terima kasih atas bimbingan, limpahan ilmu pengetahuan, serta kebaikan yang saya terima. Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.

11. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM**, selaku pembimbing akademik saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
12. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
13. **Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa turut membimbing, mencurahkan ilmu yang bermanfaat, serta banyak membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak awal semester satu hingga saat ini.
14. **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Ibu Yayuk, Pak Hari, Pak Razak, dan Kak Asmi**, terima kasih atas bantuannya selama ini.
15. **Seluruh Direktur, Staf Paramedis, dan Staf Lainnya**, di seluruh rumah sakit tempat saya menimba ilmu dan pengalaman. Terima kasih atas bantuan dan kerja samanya.
16. **Teman Seperjuangan, Angkatan Januari 2019 “12 TIBD”** : dr.Novalia, dr.A.Purnamasari, dr. Janur, dr. Getsa, dr. Juslan, dr. Yusuf Haz, dr. Ramdhan, dr.Wana, dr. Irfhana, dr. Rara dan dr. Florean. Terima kasih telah menjadi sahabat sekaligus saudara, yang senantiasa saling membantu, saling mendukung dan saling mendoakan satu sama lain.
17. **Teman Seperjuangan, Ujian BOARD 47** : dr. Arny, dr. Vandi, dr. Khalif, dr.Yusuf, dr. Faizal, dr. Jimmi, dr. Novalia, dr. Janur, dr. Rara, dr. Getsa, dr. Wana, dr. Marchel, dr. Inosensius. Terima kasih atas segala bentukkerjasama, doa, dan motivasi yang diberikan selama persiapan ujian hingga kelulusan.
18. **Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**. Terima kasih atas bantuan, kerja sama dan jalinan persaudaraannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya : **M. Dainur, SH** dan **Dra. Ratnawati, MM.** Saudara-saudara saya: **Qifrah Dainur, S.P** dan **Muh. Hidayat Dainur, S.E** serta seluruh **keluarga besar** saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih. Terima kasih juga kepada istri dan anak tercinta, **dr. Frinidya Firman & Ghaita Kalila Takwin** , yang senantiasa mendampingi dan menemani di setiap langkah perjuangan saya dan berdiri di belakang untuk selalu mendorong saya dengan doa dan support. Terima kasih atas kesabaran dan keikhlasan selama beberapa tahun, agar saya dapat menempuh pendidikan sampai selesai.

Terima kasih kepada para sahabat, kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin Yaa Rabbal Aalamiin.

Makassar, 23 November 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Takwin Dainur', with a horizontal line underneath.

Takwin Dainur

## DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.1. Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Akademik.....	4
1.4.2. Manfaat Klinis.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1. Epidemiologi Koledokolitisis dan Kolestasis .....	6
2.2. Patomekanisme Pembentukan Batu Empedu .....	8
2.3. Manifestasi Klinis dan Diagnosis Koledokolitiasis.....	13
2.4. Parameter Kolestasis dan Inflamasi.....	20
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL, DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
3.1. Kerangka Teori.....	24
3.2. Kerangka Konsep .....	25
3.3. Hipotesis Penelitian .....	25

<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
4.1. Desain Penelitian .....	26
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
4.3. Populasi Penelitian .....	26
4.4. Jumlah Sampel Penelitian.....	27
4.5. Metode Pengambilan Sampel Penelitian .....	27
4.6. Alat dan Bahan Penelitian .....	27
4.7. Prosedur Penelitian.....	28
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	28
4.9. Analisis Data .....	33
4.10. Etik Penelitian .....	33
4.11. Alur Penelitian.....	34
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	35
5.2. Analisis Korelasi antara Parameter Kolestasis dengan Parameter Inflamasi pada Pasien Koledokolitiasis .....	37
5.2.1. Korelasi antara Kadar ALP dan Kadar AST dengan Jumlah Monosit....	37
5.2.2. Korelasi antara Kadar ALP dan Kadar AST dengan Kadar Albumin ....	38
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
6.1. Hubungan antara Kadar ALP dan Kadar AST dengan Jumlah Monosit pada Koledokolitiasis .....	39
6.2. Hubungan antara Kadar ALP dan Kadar AST dengan Kadar Albumin pada Koledokolitiasis .....	42
<b>BAB VII PENUTUP.....</b>	<b>46</b>
7.1. Ringkasan .....	46
7.2. Kesimpulan.....	46
7.3. Saran .....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>47</b>

## DAFTAR SINGKATAN

AAPR	: <i>Albumin to Alkaline Phosphatase Ratio</i>
AAR	: <i>Aspartate Aminotransferase to Albumin Ratio</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AOC	: <i>Acute Obstructive Cholangitis</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
CAR	: <i>C-Reactive Protein to Albumin Ratio</i>
CBD	: <i>Common Bile Duct</i>
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
DILI	: <i>Drug-Induced Liver Injury</i>
ERCP	: <i>Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography</i>
EUS	: <i>Endoscopic Ultrasonography</i>
GGT	: <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>
HCC	: <i>Hepatocellular Carcinoma</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MHR	: <i>Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio</i>
MRCP	: <i>Magnetic Resonance Cholangiopancreatography</i>
PBC	: <i>Primay Biliary Cholangitis</i>
PEP	: <i>Post-ERCP Pancreatitis</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamate Oxalate Transaminase</i>
TLR 4	: <i>Toll-like Receptor 4</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi saluran empedu dan kandung empedu .....	9
Gambar 2. Fisiologi cairan empedu pada siklus enterohepatik .....	11
Gambar 3. Patogenesis pembentukan batu empedu.....	12
Gambar 4. Gambaran USG dan kolangiografi pada koledokolitiasis .....	17
Gambar 5. Gambaran MRCP dan ERCP pada koledokolitiasis .....	19
Gambar 6. Korelasi antara kadar ALP dan kadar AST dengan jumlah monosit .....	37
Gambar 7. Korelasi antara kadar ALP dan kadar AST dengan kadar albumin .....	38

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan modalitas pencitraan dalam mendeteksi koledokolitiasis .....	19
Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian.....	36

## ABSTRACT

### **Takwin Dainur : CORRELATION BETWEEN CHOLESTASIS PARAMETERS WITH INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS**

**Introduction:** Cholestasis has been known to increase morbidity and mortality. Choledocholithiasis is one of the most common causes of extrahepatic cholestasis. ERCP is the gold standard in diagnosing choledocholithiasis but is invasive, while other modalities such as MRCP, CT-Scan, and abdominal ultrasound have shortcomings in sensitivity, specificity, and availability respectively. Thus, other supporting examinations such as laboratory parameters are needed in detecting cholestasis in choledocholithiasis. Two mechanisms occur in choledocholithiasis, namely cholestasis and inflammatory processes. Cholestasis that occurs due to mechanical obstruction causes an accumulation of bile components that can initiate an inflammatory response. There have been many studies linking cholestasis parameters with cholestasis parameters, but few studies involving choledocholithiasis populations.

**Objective:** To determine the relationship between cholestasis parameters and inflammatory parameters in patients with choledocholithiasis.

**Methods:** This study used a cross-sectional method, conducted in October 2023 at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar involving 73 patients with choledocholithiasis based on ERCP, aged 21-78 years, and not suffering from chronic kidney disease, alcoholic hepatitis, viral hepatitis, DILI, malnutrition, and other inflammatory diseases. Statistical analysis used the Kolmogorov-Smirnov test, Spearman's Correlation test, and Chi-Square test to assess the relationship between the two variables. Statistical test results were significant if the p-value was  $<0.05$ .

**Results:** The results of this study showed that there was a significant positive correlation between ALP levels and monocyte counts ( $p<0.01$ ), where the higher the ALP levels, the higher the monocyte counts. Based on the R-value, the correlation between the two was categorized as moderate ( $0.250<R<0.500$ ). In addition, there was a significant negative correlation between AST levels and albumin levels ( $p<0.01$ ), where the higher the AST levels, the lower the albumin levels. Based on the R-value, the correlation between the two is in the moderate category ( $0.250<R<0.500$ ).

**Conclusions:** ALP levels and AST levels as parameters of cholestasis are closely related to monocyte counts and albumin levels as parameters of inflammation in patients with choledocholithiasis.

**Keywords:** cholestasis, inflammatory, choledocholithiasis

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kolestasis merupakan suatu kondisi dimana terjadi gangguan sintesis, sekresi dan/atau aliran cairan empedu yang gagal disalurkan dari hati menuju duodenum.<sup>(1),(2)</sup> Kolestasis dapat meningkatkan risiko beberapa komplikasi yang kemudian juga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Kolestasis dapat disebabkan oleh beberapa kondisi antara lain obstruksi bilier, kolangitis, sepsis, penyakit infiltratif sistemik, penyakit autoimun, penyakit akibat alkohol dan obat-obatan. Kolestasis berdasarkan penyebabnya dapat dibagi menjadi intrahepatik dan ekstrahepatik. Salah satu penyebab terbanyak dari kolestasis ekstrahepatik adalah koledokolitiasis.<sup>(3)</sup>

Koledokolitiasis merupakan penyakit dimana ditemukannya batu pada duktus biliaris komunis. Koledokolitiasis dapat terjadi secara primer akibat pembentukan batu di saluran empedu ataupun sekunder akibat keluarnya batu empedu yang terbentuk di kandung empedu (kolelitiasis) ke dalam duktus biliaris komunis.<sup>(4)</sup> Kejadian kolelitiasis berkisar 5-22% pada populasi di negara-negara barat sedangkan di negara-negara Asia berkisar antara 3-10%.<sup>(5),(6)</sup> Berdasarkan data terakhir, prevalensi kolelitiasis di Jepang sekitar 3,2%, China 10,7%, India Utara 7,1%, dan Taiwan 5,0%.<sup>(6)</sup> Angka kejadian kolelitiasis dan penyakit saluran

empedu di Indonesia diperkirakan tidak jauh berbeda dengan negara-negara lain di Asia Tenggara. Di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan tahun 2010-2011, terdapat 101 kasus dirawat dengan kolelitiasis.<sup>(7)</sup> Diperkirakan kejadian koledokilitiasis berkisar 1-15% pada pasien dengan kolelitiasis.<sup>(4)</sup> Di Amerika sendiri diperkirakan lebih dari 20 juta orang dengan penyakit batu empedu dan lebih dari 25% di antaranya didapatkan batu pada duktus biliaris komunis.<sup>(8)</sup>

Penegakan diagnosis koledokolitiasis dilakukan dengan pemeriksaan pencitraan seperti *Ultrasonography* (USG), Kolangiografi, *Computerized Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP), *Endoscopic Ultrasonography* (EUS) dan *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP). ERCP sampai saat ini masih menjadi *gold standard* dalam mendiagnosis koledokolitiasis. Namun modalitas ini tergolong invasif dan memiliki keterbatasan dalam hal efektivitas biaya maupun ketersediaannya.<sup>(9),(10),(11)</sup> Oleh karena itu dibutuhkan pemeriksaan tambahan lainnya seperti parameter laboratorium untuk lebih menunjang diagnosis kolestasis pada koledokolitiasis.

Kolestasis ekstrahepatik pada koledokolitiasis diakibatkan oleh obstruksi mekanikal pada saluran empedu menyebabkan akumulasi asam empedu yang bersifat toksik yang kemudian mengaktifasi sitokin-sitokin pro-inflamasi sehingga dapat menginisiasi respon inflamasi.<sup>(12),(13)</sup> Pada koledokolitiasis terdapat dua mekanisme yang terjadi yaitu kolestatis dan inflamasi. Proses kolestatis pada koledokolitiasis dapat dinilai dengan pemeriksaan bilirubin indirek

dan direk, *Aspartat Aminotransferase (AST)*, *Alanine Aminotransferase (ALT)*, *Alkaline Phosphatase (ALP)* dan *Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)*, sedangkan untuk proses inflamasi dapat dinilai dengan pemeriksaan seperti laju endap darah, jumlah leukosit, jumlah limfosit, jumlah monosit, jumlah granulosit, albumin, fibrinogen dan *C-Reactive Protein (CRP)*.<sup>(14)</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Damjanovic, dkk (2013) terdapat hubungan yang bermakna antara parameter inflamasi yang salah satunya yaitu jumlah monosit dan albumin serta parameter kolestasis yang salah satunya yaitu ALP dan AST pada pasien dengan koledokolitiasis. Pada proses inflamasi yang terjadi pada kolestasis terjadi peningkatan jumlah monosit akibat aktivasi dari *Toll-like Receptor 4 (TLR4)* dan penumpukan komponen cairan empedu yang menginduksi proses inflamasi.<sup>(12),(14)</sup> Proses inflamasi yang lama akibat akumulasi asam empedu dapat menyebabkan krisis energi metabolisme pada hepatosit dan mengganggu fungsi sintesis albumin pada hati.<sup>(14),(15)</sup> Peningkatan enzim transaminase dihubungkan dengan radikal asam empedu yang memiliki efek toksik langsung yang mengarah ke apoptosis dan nekrosis hati.<sup>(16)</sup> ALP merupakan enzim yang terlepas dari membran plasma hepatosit akibat akumulasi asam empedu di hati yang dianggap sebagai biomarker yang baik dalam menentukan kolestasis.<sup>(10),(17)</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan parameter kolestasis dan parameter inflamasi pada pasien dengan koledokolitiasis di Makassar.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hubungan antara parameter kolestasis dengan parameter inflamasi pada pasien koledokolitiasis.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara parameter kolestasis dengan parameter inflamasi pada pasien koledokolitiasis.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar ALP dan kadar AST sebagai parameter kolestasis, serta jumlah monosit dan kadar albumin sebagai parameter inflamasi.
- b. Menganalisis hubungan kadar ALP dan kadar AST sebagai parameter kolestasis dengan jumlah monosit dan kadar albumin sebagai parameter inflamasi.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### 1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar ALP dan AST sebagai marker kolestasis dengan jumlah monosit dan kadar albumin sebagai marker inflamasi pada pasien

dengan koledokolitiasis di Makassar, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

#### 1.4.2. Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan antara kadar ALP dan AST sebagai marker kolestasis dengan jumlah monosit dan kadar albumin sebagai marker inflamasi pada pasien dengan koledokolitiasis dapat digunakan sebagai petanda dini dalam mendiagnosis kolestasis pada pasien dengan koledokolitiasis.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Epidemiologi Koledokolitisis dan Kolestasis**

Koledokolitiasis merupakan penyakit dimana ditemukannya batu pada duktus biliaris komunis dan memberikan sumbatan sehingga cairan empedu tidak bisa melewatinya.<sup>(18),(19)</sup> Koledokolitiasis dapat terjadi secara primer akibat pembentukan batu di saluran empedu ataupun sekunder akibat keluarnya batu empedu yang terbentuk di kandung empedu (kolelitiasis) ke dalam duktus biliaris komunis.<sup>(4)</sup> Kejadian kolelitiasis berkisar 5-22% pada populasi di negara-negara barat sedangkan di negara-negara Asia berkisar antara 3-10%.<sup>(5),(6)</sup> Berdasarkan data terakhir, prevalensi kolelitiasis di Jepang sekitar 3,2%, China 10,7%, India Utara 7,1%, dan Taiwan 5,0%.<sup>(6)</sup> Angka kejadian kolelitiasis dan penyakit saluran empedu di Indonesia diperkirakan tidak jauh berbeda dengan negara-negara lain di Asia Tenggara. Di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan tahun 2010-2011, terdapat 101 kasus dirawat dengan kolelitiasis.<sup>(7)</sup> Kolelitiasis diketahui lebih sering ditemukan pada wanita, usia lebih tua, kondisi subur dan riwayat profil serum lipid yang tinggi. Selain itu genetik, diet, sindrom metabolik dan obat-obatan juga menjadi faktor risiko terbentuknya batu pada saluran empedu.<sup>(4)</sup> Diperkirakan kejadian koledokolitiasis berkisar 1-15% pada pasien dengan kolelitiasis.<sup>(4)</sup> Di Amerika sendiri diperkirakan lebih dari 20 juta orang dengan penyakit batu

empedu dan lebih dari 25% di antaranya didapatkan batu pada duktus biliaris komunis.<sup>(8)</sup> Koledokolitiasis sering ditemukan pada populasi umum dan biasanya tanpa gejala, namun 10%-25% penderita memiliki gejala yang spesifik seperti nyeri bilier dan kolesistitis akut dan 1%-2% memiliki komplikasi mayor.<sup>(20)</sup> Penyakit ini sering menjadi penyebab hospitalisasi akibat komplikasi kolangitis dan pankreatitis karena batu empedu.<sup>(5)</sup> Batu empedu dibagi menjadi dua, yaitu batu kolestrol dan batu pigmen. Batu kolestrol seringkali ditemukan pada pasien obesitas dengan riwayat aktivitas fisik yang rendah atau pada pasien yang sedang dalam diet yang ekstrim dan merupakan penyebab 90% batu empedu di United States (US).<sup>(4),(21),(22)</sup> Batu pigmen hitam dapat ditemukan pada pasien dengan sirosis, yang menerima nutrisi parenteral total, dan yang telah menjalani reseksi ileal. Faktor nukleasi seperti bakteri merupakan sumber dari batu pigmen coklat pada duktus biliaris komunis.<sup>(4)</sup>

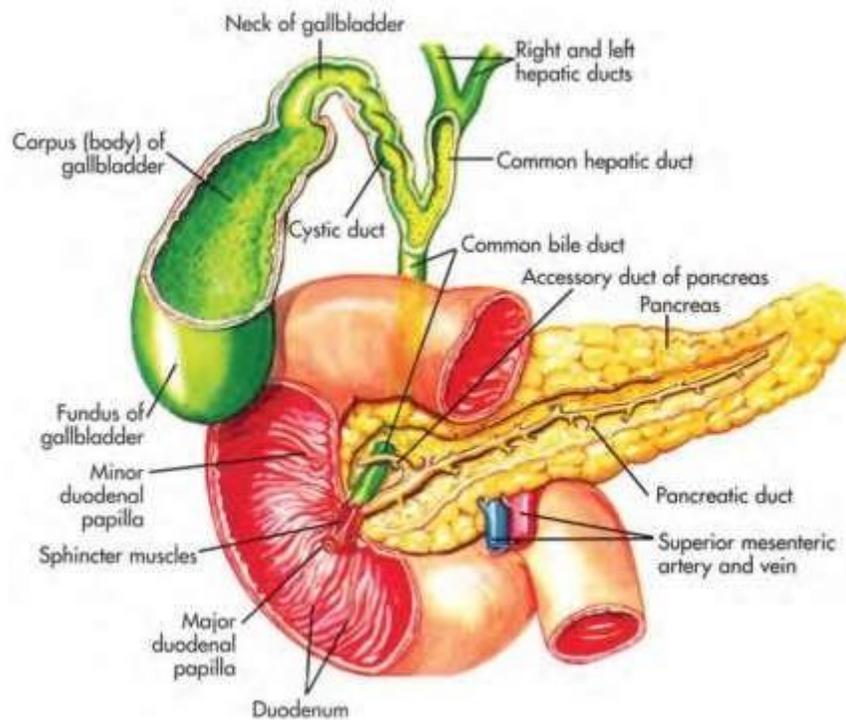
Koledokolitiasis dapat menyebabkan kondisi kolestasis dan merupakan penyebab tersering terjadinya kolestasis akut.<sup>(3),(22)</sup> Kolestasis merupakan suatu kondisi dimana terjadi gangguan sintesis, sekresi dan/atau aliran cairan empedu yang gagal disalurkan dari hati menuju duodenum.<sup>(1),(2)</sup> Kolestasis dapat meningkatkan risiko beberapa komplikasi yang kemudian juga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Kolestasis dapat disebabkan oleh beberapa kondisi antara lain obstruksi saluran empedu, kolangitis, sepsis, penyakit infiltratif sistemik, penyakit autoimun, penyakit akibat alkohol dan obat-obatan.<sup>(3)</sup> Prevalensi kolestasis dapat bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti dan

faktor-faktor risiko terkait dengan kondisi tersebut, namun hingga saat ini belum ada studi prevalensi yang tepat terkait insidensi penyakit hati kolestasis.<sup>(22)</sup>

## **2.2. Patomekanisme Pembentukan Batu Empedu**

Pada umumnya saluran empedu dibagi menjadi 3 bagian yaitu duktus biliaris intrahepatik, duktus biliaris ekstrahepatik dan kandung empedu. Cairan empedu yang mengalir dari hati ke duodenum dimulai dari hepatosit yang mengekskresikan cairan empedu melewati kanalikuli-kanalikuli di antara hepatosit ke pusat asinus, bergabung dengan saluran empedu kecil dan membentuk duktus hepatikus kanan dan kiri, kemudian membentuk duktus hepatikus komunis. Kandung empedu adalah organ berbentuk buah pir yang terletak di inferior hati di persimpangan lobus hepatik kanan dan kiri. Umumnya ukuran kandung empedu bervariasi dengan panjang 7 cm sampai 10 cm dan lebar antara 2,5 cm sampai 3,5 cm. Kandung empedu dapat menampung 30 sampai 60 mL cairan empedu. Bagian kandung empedu dapat dibedakan menjadi 3 bagian, yakni fundus, korpus, dan *collum* atau leher kandung empedu. Kandung empedu dihubungkan dengan duodenum melalui duktus sistika dan duktus hepatikus komunis yang kemudian menyatu membentuk duktus biliaris komunis. Duktus biliaris komunis memiliki panjang rata-rata 8 cm. Diameternya bervariasi 4 sampai 7 mm dan disebut dilatasi jika duktus tersebut mempunyai diameter lebih dari 7,5 cm. Duktus biliaris komunis bagian distal dan duktus pankreatikus dihubungkan oleh kanal, ukurannya kurang dari 1 cm, yang

disebut ampulla. Sfingter Oddi berada di saluran empedu bagian distal dan bagian terminal saluran pankreas, yang merupakan otot sirkular yang berperan mencegah aliran bilier masuk dari ampulla ke duodenum ketika sedang dalam keadaan kontraksi. Pada bagian akhir yang terbuka dari duodenum desenden disebut papila duodenum mayor (Vater) dan terletak 7 sampai 10 cm dibawah pilorus lambung.<sup>(23)</sup>

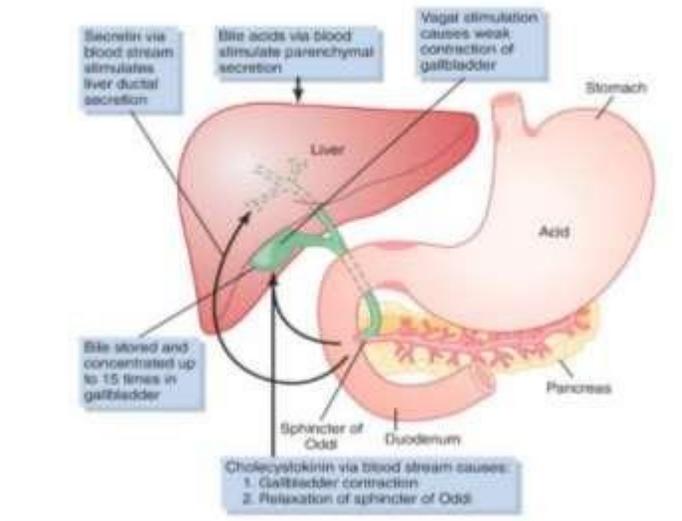


Gambar 1. Anatomi saluran empedu dan kandung empedu<sup>(23)</sup>

Cairan empedu merupakan larutan fisiologis yang diproduksi dan disekresikan oleh hati yang berfungsi dalam emulsifikasi lemak. Cairan empedu utamanya tersusun

dari asam/garam empedu, fosfolipid, kolesterol, bilirubin yang terkonjugasi, protein, elektrolit dan air. Hepatosit dan kolangiosit memproduksi cairan empedu sekitar 600-700 mL setiap hari, dan mempunyai arsitektur serta struktur yang memiliki peranan penting dalam sekresi cairan empedu.<sup>(4),(22),(24)</sup> Hepatosit mensekresikan komponen-komponen penyusun untuk membentuk cairan empedu dan membawanya ke dalam kanalikuli (tubulus tipis antara hepatosit yang kemudian akan membentuk duktus biliaris). Terdapat protein pembawa pada membran kanalikular yang dapat membantu transpor asam empedu dan ion. Ketika garam empedu yang terkonjugasi memasuki kanalikulus, air akan mengalami osmosis dan akan terjadi keseimbangan gradien elektrokimia dengan difusi pasif ion kemudian mengalami modifikasi lebih lanjut oleh kolangiosit pada saluran empedu. Cairan empedu berjalan dari hati melewati duktus intrahepatal dan akhirnya keluar melalui duktus hepatikus komunis. Cairan empedu kemudian mengalir melalui duktus hepatica komunis menuju ke kandung empedu kemudian akan disimpan dan terkonsentrasi di dalam kandung empedu. Ketika dirangsang oleh hormon *cholecystokinin* (CCK), kandung empedu akan berkontraksi, mendorong cairan empedu melalui duktus sistikus masuk ke duktus biliaris komunis dan secara bersamaan dengan relaksasi sfingter Oddi, akan memungkinkan cairan empedu masuk menuju lumen duodenum. Selain CCK, terdapat hormon sekretin yang memiliki peran penting dalam aliran cairan empedu ke duodenum. Di dalam usus halus, asam empedu berfungsi dalam mencerna dan menyerap lipid. Hanya sekitar 5% dari asam empedu ini yang akhirnya diekskresikan. Sebagian besar asam empedu diserap kembali secara efisien di ileum, disekresikan ke dalam sistem vena porta dan

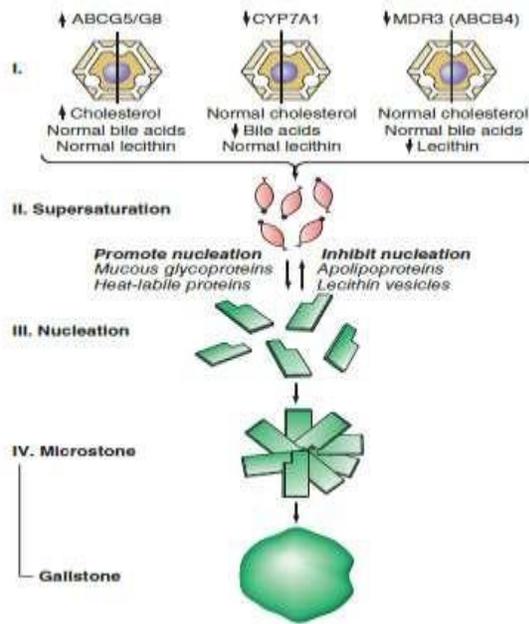
dikembalikan ke hati dalam proses yang dikenal sebagai resirkulasi enterohepatik.<sup>(24),(25)</sup>



Gambar 2. Fisiologi cairan empedu pada siklus enterohepatik

Faktor risiko terjadinya koledokolitiasis antara lain umur, jenis kelamin, genetik, sindrom metabolik, faktor diet, dan obat-obatan. Selain itu beberapa faktor seperti stasis bilier, baktibilia, ketidakseimbangan zat kimia, peningkatan ekskresi bilirubin, ketidaksimbangan pH dan pembentukan *sludge* juga berperan dalam pembentukan batu di saluran empedu. Cairan empedu dihasilkan oleh hati dan disimpan dalam kandung empedu dan jika terdapat stasis maka dapat terbentuk batu pada kandung empedu. Pada beberapa kondisi, batu tersebut dapat berpindah menuju duktus sistika dan duktus biliaris. Sebagian besar kasus koledokolitiasis merupakan penyakit sekunder dari batu yang mengalami pasase dari kandung empedu menuju saluran empedu. Koledokolitiasis primer merupakan kejadian pembentukan batu yang

berasal dari saluran empedu dan relatif lebih jarang dibandingkan koledokolitiasis sekunder yang berasal dari kandung empedu.<sup>(4)</sup>



Gambar 3. Patogenesis pembentukan batu empedu<sup>(26)</sup>

Batu empedu dapat dibagi dalam beberapa tipe yaitu batu kolesterol, pigmen dan campuran. Bukti menunjukkan bahwa 90% pasien dengan kolelitiasis berasal dari batu kolesterol. Kolesterol disekresikan ke dalam cairan empedu oleh hati kemudian dibawa oleh asam empedu misel dan lesitin, yang dapat meningkatkan kandungan kolesterol pada cairan empedu. Kelebihan kolesterol dibawa oleh vesikel lesitin kaya kolesterol yang memiliki karakteristik agregasi afinitas dan menyatu satu sama lain untuk membentuk vesikel besar, menghasilkan konsentrasi kolesterol lokal yang tinggi,

dan akhirnya membentuk kristal hidrat kolesterol, kemudian membentuk inti agregasi dari batu kolesterol yang merupakan langkah awal dalam pembentukan batu kolesterol. Selain itu terdapat lapisan fosfolipid (partikel seperti cakram), suatu bentuk transisi yang membawa kelebihan kolesterol, yang juga berperan penting dalam nukleasi kristal kolesterol. Saat kolesterol kristal terbentuk, granulosit direkrut, dan neutrofil mengeluarkan DNA nya. DNA ini melekat pada kristal kolesterol yang berbeda dan seiring waktu kristal dengan DNA neutrofil yang melilitnya akan menyatu dengan DNA terdekat yang terbungkus kristal. Ini menarik kristal yang terbungkus DNA individu, pada akhirnya membentuk batu yang lebih besar. Studi klinis telah menemukan bahwa asam empedu tersupersaturasi kolesterol merupakan prasyarat penting dalam pengendapan kristal monohidrat kolesterol padat dan pembentukan batu empedu kolesterol.<sup>(27)</sup>

### **2.3. Manifestasi Klinis dan Diagnosis Koledokolitiasis**

Manifestasi klinis pada penyakit batu empedu sangat tergantung pada lokasi batu dan adanya invasi bakteri. Batu yang terbentuk di duktus intrahepatik dapat asimtomatik dan menetap di saluran empedu dalam jangka waktu yang lama tanpa diketahui. Dari penelitian terbaru bahwa seperlima dari batu di duktus biliaris komunis dengan diameter kurang dari 5 mm yang masuk ke duodenum secara spontan tidak menimbulkan gejala. Meskipun sebagian besar kasus penyakit batu empedu simtomatik, namun batu pada saluran empedu bagian distal sering menyebabkan gejala

seperti kolik bilier, *obstructive jaundice*, dan komplikasi seperti kolangitis asenden atau pankreatitis.<sup>(8),(28)</sup> Kolik bilier dirasakan terutama pada kuadran kanan atas abdomen, bersifat intermitten dan rekuren, juga dihubungkan dengan mual dan muntah dengan presentasi 5,2% dan 12%. Gejala lain termasuk urin berwarna gelap dan tinja pucat yang ditemukan pada komplikasi serius seperti kolangitis dan batu empedu pankreatitis dengan angka kematian 10-20%.<sup>(4),(28)</sup>

Ketika infeksi bakteri berkembang, impaksi batu akan diperberat dengan adanya kolangitis supuratif. Jika obstruksi pada saluran empedu menetap, pasien mungkin datang dengan ikterus obstruktif progresif dan sirosis bilier sekunder, jika batu tersebut di duktus sistikus akan menyebabkan obstruksi aliran empedu di kandung empedu dan/atau saluran empedu, kolesistitis akut atau sindrom Mirizzi mungkin timbul. Obstruksi saluran empedu dan infeksi sekunder dapat menyebabkan *Acute Obstructive Cholangitis (AOC)*, suatu kondisi yang dapat mengancam jiwa. Secara klasik, pasien datang dengan nyeri perut bagian atas dengan penyakit kuning dan demam tinggi selama lebih dari 24 jam (*Charcot's triad* atau demam hepatik) dan seiring perkembangan penyakit, pasien bisa mengalami hipotensi dan *confusion* (pentad Reynold). Sensitivitas trias Charcot 26,4%, tetapi spesifisitasnya tinggi (95,9%). Meskipun sangat mengindikasikan adanya kolangitis akut, namun sekitar 26,4% hingga 72% pasien tidak terkonfirmasi. Kematian dapat berkisar dari 10-20% pada AOC, namun kematian secara keseluruhan turun di bawah 10% setelah drainase bilier.<sup>(28)</sup>

Kolestasis merupakan salah satu sindrom yang seringkali berkaitan dengan koledokolitiasis. Kolestasis merupakan suatu kondisi patologis dimana terjadi gangguan produksi, sekresi, atau ekskresi cairan empedu, yang menyebabkan meningkatnya aliran cairan empedu ke dalam duodenum dan darah. Karakteristik klinis pasien pada kondisi ini termasuk pruritus, *fatigue*, urin berwarna gelap, dan *jaundice*. Pada kolestasis tahap awal, pasien biasanya asimtomatik dan mungkin hanya muncul dengan peningkatan serum ALP dan GGT.<sup>(3),(22)</sup> Steatorrhea juga merupakan temuan penting, didefinisikan sebagai kehilangan lebih dari 10 g lemak dalam tinja per hari berikutnya konsumsi 70 gram/hari. Steatorrhea merupakan kondisi sekunder dimana konsentrasi empedu postprandial yang tidak memadai dalam usus kecil. Hal ini menyebabkan malabsorpsi lemak dan vitamin larut lemak, dimana biasanya penyerapan unsur-unsur tersebut dibantu oleh cairan empedu.<sup>(2)</sup>

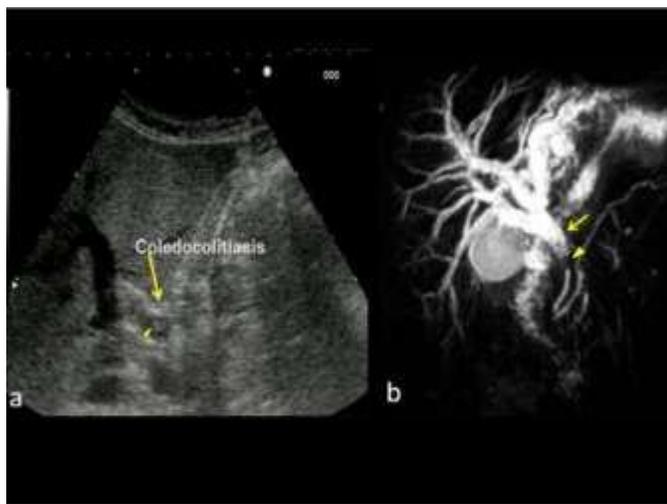
Kolestasis dapat diklasifikasikan menjadi intrahepatik atau ekstrahepatik bergantung pada lokasi dimana aliran cairan empedu terganggu. Kolestasis intrahepatik terjadi ketika aliran empedu berkurang atau tidak ada karena abnormalitas sekresi atau aliran empedu di dalam hati. Ini bisa diakibatkan karena disfungsi hepatosit atau kelainan dalam saluran empedu intrahepatik. Kolestasis ekstrahepatik umumnya terjadi ketika terdapat kelainan mekanik atau struktural di antara saluran empedu di hati dan ampula Vater. Obstruksi ekstrahepatik dapat terjadi akibat massa, batu, striktur, kista, atau cacing pada sistem bilier. Koledokolitiasis merupakan penyebab paling sering terjadinya kolestasis ekstrahepatik. Penanda biokimia kolestasis meliputi peningkatan

serum enzim-enzim transaminase, ALP dan GGT. Diagnosis pencitraan dapat digunakan untuk menentukan apakah kolestasis berasal dari intrahepatik atau ekstrahepatik. USG sangat penting untuk mendeteksi obstruksi bilier ekstrahepatik dan dilatasi duktus sangat bermakna dalam menunjukkan penyebab kolestasis dari ekstrahepatik. Studi pelengkap lainnya termasuk CT scan abdomen, MRCP, EUS, dan ERCP merupakan modalitas yang penting untuk mengidentifikasi lesi yang menyebabkan obstruksi ekstrahepatik.<sup>(2),(29)</sup>

USG, yang merupakan modalitas awal, mempunyai kelebihan yaitu non-invasif, ketersediaannya dan *low cost* dalam mendiagnosis koledokolitiasis. Meskipun USG mempunyai spesifitas yang tinggi, namun di banyak studi, sensitivitas USG hanya berkisar antara 20% sampai 80% dan mempunyai tingkat keberhasilan yang rendah dalam memprediksi diameter batu pada duktus biliaris komunis. Tetapi jika didapatkan dilatasi pada duktus biliaris komunis pada USG (ukuran lebih dari 6 mm dengan kandung empedu yang intak) maka sangat sugestif dan memiliki sensitivitas yang lebih dari 75%.<sup>(3),(9)</sup>

CT memiliki sensitivitas 65% hingga 88% dalam mendeteksi koledokolitiasis. Penggunaan CT kolangiografi dengan kontras meningkatkan sensitivitas sampai 90%. Namun, penggunaan CT kolangiografi dibatasi pada pasien dengan hiperbilirubinemia yang signifikan atau penyakit hati yang lanjut. Sebanyak 10% pasien mengalami efek samping setelah pemberian kontras.<sup>(8)</sup> Dibandingkan dengan USG, CT lebih mahal, paparan radiasi yang signifikan, serta mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang rendah. Banyak batu empedu bukan batu radioopak, sehingga membuat sensitivitas CT

rendah (39%-75%) dalam mendeteksi batu empedu.<sup>(11)</sup> Hal tersebut menyebabkan pergeseran pilihan penggunaan ke MRCP, yang dapat menunjukkan lokasi, posisi, dimensi, dan sifat obstruksi dan juga panjang segmen yang terhalang serta derajat pelebarannya.<sup>(9)</sup>

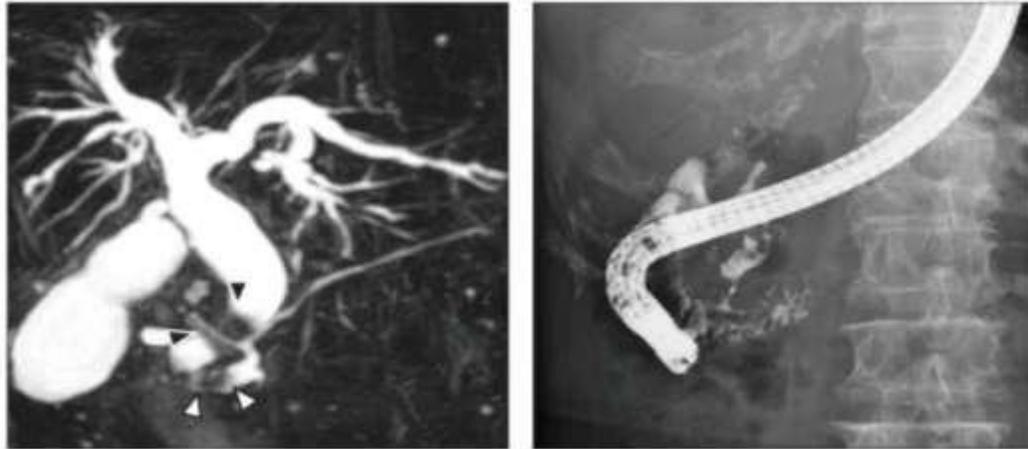


Gambar 4. (a) Hasil USG pada pasien koledokolitiasis; (b) Kolangiografi. Tampak dilatasi pada saluran empedu pada tanda anak panah<sup>(30)</sup>

MRCP terbukti menjadi modalitas pencitraan non-invasif yang akurat dalam mendiagnosis koledokolitiasis. Dalam 67 studi meta-analisis terbaru menunjukkan sensitivitas dan spesifitas MRCP dalam mendiagnosis obstruksi bilier masing-masing 95% dan 97%, namun sensitivitas dalam mendeteksi koledokolitiasis sedikit lebih rendah (92%) dalam mendeteksi batu *common bile duct* (CBD) yang berukuran kecil. Batu CBD yang berukuran kurang dari 5 mm, sensitivitasnya deteksi oleh MRCP turun menjadi di bawah 65%. MRCP juga buruk mendeteksi *sludge*. Terlepas dari

keterbatasan ini, penggunaan MRCP untuk memilih pasien untuk ERCP terbukti sangat menghemat biaya dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan risiko rendah hingga menengah pada pasien dengan koledokolitiasis.<sup>(8)</sup>

Dalam beberapa dekade terakhir, ERCP telah menjadi pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosa koledokolitiasis, terutama pada pasien dengan obstruksi saluran empedu yang tidak dapat dideteksi oleh USG.<sup>(31)</sup> Namun prosedur ini sangat tergantung pada keterampilan dan pengalaman operator, dan dikaitkan dengan beberapa komplikasi seperti pankreatitis, kolangitis, perdarahan dan perforasi usus, selain itu pasien juga terpapar radiasi sinar-X. Sebuah meta-analisis merangkum hasil dari 21 studi prospektif dan menemukan prevalensi rata-rata *Post-ERCP Pancreatitis* (PEP) sebesar 3,5% (kisaran 1,6%-15,7%). Komplikasi lain dari ERCP termasuk perdarahan (1,3%), perforasi (0,1%–0,6%), kolangitis (1%), dan kolesistitis (0,2%–0,5%). Selain itu, persentase kematian yang terjadi sebagai konsekuensi dari setiap komplikasi ERCP dilaporkan sebanyak 0,33%. Penggunaan sfingterotomi selama ERCP bersifat terapeutik dan harus dilakukan pada pasien yang berisiko tinggi, namun dapat menyebabkan perforasi duodenum atau hemobilia. Oleh karena itu, penggunaan ERCP direkomendasikan pada mereka pasien dengan kecurigaan kuat koledokolitiasis.<sup>(20),(31)</sup>



Gambar 5. (a) MRCP menunjukkan koledokolitiasis (panah hitam) dan pankreatolitiasis (panah putih), (b) ERCP menunjukkan batu pada duktus pankreatikus<sup>(32)</sup>

Sebuah studi retrospektif yang dilakukan oleh Orman, dkk (2018) yang meneliti tentang akurasi diagnostik modalitas pencitraan pada pasien dengan koledokolitiasis seperti USG, CT dan MRCP, dimana parameter yang dinilai adalah adanya batu, lokalisasi dan diameter batu serta dilatasi pada duktus bilier.<sup>(9)</sup> Perbandingan akurasi diagnostik setiap modalitas tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan modalitas pencitraan dalam mendeteksi koledokolitiasis<sup>(9)</sup>

<b>Parameter</b>	<b>USG</b>	<b>CT</b>	<b>MRCP</b>
Adanya batu	40,8%	76,9%	86,4%
Lokalisasi batu	33,8%	15,4%	57,6%
Diameter batu	15,5%	38,4%	35,6%
Dilatasi duktus	63,4%	30,8%	94,9%

#### **2.4. Parameter Kolestasis dan Inflamasi pada Koledokolitiasis**

Koledokolitiasis dapat menginisiasi respon inflamasi dengan: 1). aktivasi TLR 4 oleh komponen *Lipopolysaccharide (LPS)* pada bakteri atau dari molekul-molekul rusak yang dilepas dari hepatosit yang sudah mati dan 2). komponen asam empedu yang merangsang respon inflamasi dengan aktivasi jalur sinyal pada hepatosit yang kemudian melepaskan mediator-mediator proinflamasi. Koutelidakis, dkk (2003) telah melaporkan bahwa perkembangan respon inflamasi di hati adalah proses yang sangat kompleks, yang melibatkan berbagai mediator pro- dan anti-inflamasi serta sel-sel imun.<sup>(12)</sup> Parameter atau marker inflamasi yang dapat diperiksa berupa laju endap darah, jumlah leukosit, jumlah limfosit, jumlah monosit, jumlah granulosit, albumin, fibrinogen dan *C-Reactive Protein (CRP)*.<sup>(14)</sup>

Monosit adalah salah satu tipe sel darah putih yang dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik dalam regulasi homeostasis seluler, khususnya infeksi dan inflamasi.<sup>(33)</sup> Monosit merupakan indikator atau marker yang dapat digunakan untuk mendeteksi inflamasi.<sup>(34)</sup> Infiltrat pada proses inflamasi diawali dan didominasi oleh leukosit polimorfonuklear yaitu neutrofil dan selanjutnya infiltrat akan didominasi oleh leukosit mononuklear yaitu monosit atau makrofag.<sup>(35)</sup> Komponen LPS yang terdapat pada kondisi kolestatik dapat menginduksi proses inflamasi dan memiliki peranan penting dalam sistem imun bawaan. TLR 4 diketahui berfungsi dalam memediasi proses adhesi monosit terhadap sel endotel khususnya ketika inflamasi, monosit memiliki peranan dalam diferensiasi menjadi makrofag yang dapat ditemukan pada

jaringan tubuh.<sup>(36),(37)</sup> Kondisi kolestasis berhubungan dengan peradangan kronis pada hati. Proses inflamasi yang terjadi menstimulasi akumulasi sel imun yang teraktivasi disertai aktivasi dari sel Kupffer yang dapat menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel di hati.<sup>(38)</sup> Sel Kupffer pada hati merupakan bagian dari sistem fagosit mononuklear. Lesi pada hati akan menyebabkan aktivasi sel Kupffer dengan melepaskan marker sitokin dan kemokin. Hal ini menyebabkan rekrutmen sel monosit lebih lanjut pada hati.<sup>(39)</sup> Morita, dkk (2007) melaporkan hasil penelitian ligasi duktus bilier terhadap tikus bahwa terjadi rekrutmen sel mononuklear di hati yang dihubungkan dengan peningkatan regulasi *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*.<sup>(40)</sup>

Albumin merupakan protein yang diproduksi di hati dan banyak ditemukan pada plasma darah. Albumin berperan penting dalam regulasi distribusi cairan tubuh, fisiologi asam basa dan tempat berikatan komponen esensial di darah.<sup>(41)</sup> Hipoalbuminemia sering disebabkan oleh penurunan produksi albumin di hati, biasanya akibat dari penyakit hati kronik yang mempengaruhi sintesis albumin, malnutrisi, kanker dan infeksi.<sup>(42)</sup> Hipoalbuminemia juga dihubungkan dengan inflamasi kronik. Proses inflamasi yang lama akibat akumulasi asam empedu dapat menyebabkan krisis energi metabolisme pada hepatosit dan mengganggu fungsi sintesis albumin pada hati.<sup>(14),(15)</sup> Olokoba, dkk (2009) melaporkan kadar total protein dan albumin serum pada pasien dengan batu empedu lebih rendah dibandingkan tanpa batu empedu.<sup>(43)</sup>

Perubahan biokimia yang biasanya dipertimbangkan untuk memprediksi koledokolitiasis yang disertai kolestasis adalah ALP, bilirubin direk dan GGT. Pada dekade terakhir, terdapat 10% pasien dengan koledokolitiasis mengalami peningkatan enzim aminotransaminase.<sup>(44)</sup> AST, yang juga dikenal sebagai *Serum Glutamate Oxalate Transaminase* (SGOT), merupakan enzim transaminase yang mengkatalisasi konversi aspartat dan ketoglutarat alfa menjadi oksaloasetat dan glutamat.<sup>(45)</sup> Seperti ALT, AST juga ditemukan dalam sitoplasma hepatosit dan jaringan lain, termasuk otot rangka. Cedera pada hepatosit menyebabkan kebocoran AST ke dalam kompartemen ekstraseluler yang kemudian elevasinya dalam aktivitas AST serum.<sup>(46)</sup> Lesi kolestatik baik intrahepatik maupun ekstrahepatik dihubungkan dengan peningkatan enzim transaminase dimana AST lebih tinggi dibandingkan dengan ALT.<sup>(47)</sup> Fortson, dkk (1985) memeriksa 9 pasien dengan penyakit saluran empedu ekstrahepatik yang memiliki enzim hati di atas 600 unit/L. Anciaux, dkk (1986) melaporkan bahwa kadar enzim transaminase lebih tinggi pada mereka yang memiliki batu CBD, dan terjadi penurunan kadar enzim tersebut mendekati normal 2 sampai 4 minggu setelah kolesistektomi. Suatu eksperimen lain oleh Nathwani, dkk (2005) dengan ligasi saluran empedu pada anjing menghasilkan kadar AST hingga 1000 U/L. Mekanisme yang diduga karena peningkatan tekanan saluran empedu karena batu menyebabkan refluksi enzim hati ke dalam sinusoid hati, peningkatan produksi transaminase, peningkatan permeabilitas hepatosit dan melepaskan enzim ke aliran darah, dan radikal asam empedu yang memiliki efek toksik langsung yang mengarah ke apoptosis dan akhirnya menyebabkan nekrosis hati.<sup>(16)</sup> Penelitian oleh Hayat, dkk (2004) menemukan bahwa

peningkatan AST pada kasus obstruksi bilier ekstrahepatal khususnya pada pasien dengan penyakit batu obstruktif. Pada penelitian ini didapatkan bahwa nyeri/kolik bilier akibat batu pada CBD dikaitkan dengan elevasi ALP dan AST. Perubahan yang cepat dan tinggi pada AST serum timbul akibat inflamasi dan nekrosis hepatoseluler akut, kemudian turun setelah batu terimpaksi.<sup>(48)</sup>

ALP merupakan suatu enzim yang mengkatalisasi hidrolisis ester fosfat organik yang terdapat di ruang ekstraseluler. Selain ditemukan di hati, ALP juga terdapat di tulang, plasenta, ginjal, limpa, otak, jantung dan mukosa ileum. Bersama dengan GGT, ALP merupakan suatu enzim dan marker biokimia yang sangat penting pada kondisi kolestasis. ALP terikat pada membran plasma hepatosit dan ketika terjadi akumulasi asam empedu di hati, dimana komponen ini bertindak sebagai detergen, menyebabkan terlepasnya enzim dari membran plasma hepatosit ke serum.<sup>(10),(49)</sup> Nilai normal ALP serum berkisar antara 20 sampai 140 IU/L. Tozatti, dkk (2015) melaporkan *positive predictive value* (PPV) dari peningkatan kadar ALP serum (>400 IU/L) senilai 90% di Brazil. Isherwood, dkk (2014) dengan menggunakan nilai *cut-off* ALP serum 400 IU/L, melaporkan PPV senilai 51,7% di Inggris dengan populasi yang sama.<sup>(50)</sup>