



Perbedaan Kadar Bilirubin Serum antara Kelompok Neoplasma dan Non-neoplasma pada Ikterus Obstruktif

Ilma Fitri Sakina¹, Avit Suchitra², Yenita³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Ikterus obstruktif merupakan kondisi dari adanya kelainan yang menyebabkan obstruksi pada sistem bilier. Salah satu pemeriksaan awal dan rutin yang dilakukan untuk membedakan kelainan yang menyebabkan ikterus adalah pemeriksaan kadar bilirubin serum.

Objektif: Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data rekam medis pasien ikterus obstruktif ekstrahepatik yang ditatalaksana di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada Januari 2019 – Desember 2021 dengan jumlah sampel pada penelitian ini adalah 21 sampel untuk masing-masing kelompok. Analisis data dilakukan dengan uji *Mann-whitney*.

Hasil: Perempuan (54,8%) lebih banyak dan kelompok usia terbanyak adalah 56 – 65 tahun (38,1%). Kelainan terbanyak adalah tumor di pankreas pada kelompok neoplasma (57,1%) dan koledokolitiasis (85,7%) pada kelompok non-neoplasma. Rerata kadar bilirubin kelompok neoplasma adalah $14,6 \pm 8,99$ mg/dL dan kelompok non-neoplasma adalah $8,14 \pm 8,82$ mg/dL dengan nilai $p=0,015$.

Kesimpulan: terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar bilirubin serum kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Kata kunci: bilirubin, neoplasma, non-neoplasma, ikterus obstruktif

Abstract

Background: Obstructive jaundice is a pathological condition due to a obstruction of the biliary system. One of the initial and routine examinations carried out to distinguish the pathology that causes jaundice is the examination of serum bilirubin levels. **Objective:** To determine whether there are differences of serum bilirubin levels between neoplasm and non-neoplasm groups in patients with obstructive jaundice.

Methods: This research was an observational analytic study with a cross-sectional design using medical records of patients with extrahepatic obstructive jaundice who were treated at RSUP Dr. M. Djamil Padang from January 2019 to December 2021. The number of samples in this study were 21 samples for each group. *Mann-whitney* test was used in data analysis.

Results: More patient were women (54.8%) and in 56 – 65 years old (38.1%). The most common disorder was tumors in the pancreas in the neoplasm group (57.1%) and choledocholithiasis (85.7%) in the non-neoplasm group. The mean bilirubin level in the neoplasm group was 14.6 ± 8.99 mg/dL and the non-neoplasm group was 8.14 ± 8.82 mg/dL where p value=0.015.

Conclusion: There is a significant difference in serum bilirubin levels between neoplasm and non-neoplasm groups in patients with obstructive jaundice at RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Keyword: bilirubin, neoplasm, non-neoplasm, obstructive jaundice

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Pemeriksaan laboratorium kadar bilirubin serum merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan untuk membedakan kelainan yang menyebabkan ikterus.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Adanya perbedaan yang signifikan dari kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6289682412873

E-mail: ilmafitrisakina@gmail.com**ARTICLE INFORMATION**Received: August 17th, 2022Revised: December 20th, 2022Available online: December 26th, 2022**Pendahuluan**

Ikterus obstruktif merupakan kondisi yang muncul akibat adanya obstruksi pada sistem bilier yang menyebabkan terhambatnya aliran empedu dari hati ke duodenum.¹ Angka kejadian ikterus obstruktif di Arab Saudi pada tahun 2018 adalah 242 dari 1000 kasus pembedahan. Perempuan lebih banyak dengan lebih dari separuh pasien berusia di atas 40 tahun.²

Penyebab ikterus obstruktif sangat bervariasi dan dapat dikelompokkan menjadi kelompok neoplasma dan non-neoplasma.³ Penelitian oleh Khan ZA⁴ menemukan bahwa penyebab ikterus obstruktif lebih banyak pada kelompok neoplasma (58,71%) dibanding kelompok non-neoplasma (41,29%). Lebih dari separuh pasien ikterus obstruktif akibat neoplasma meninggal dalam waktu tiga bulan setelah keluar dari rumah sakit dengan rerata kelangsungan hidup keseluruhan adalah 82 hari.⁵ Keterlambatan diagnosis dan terapi dapat menyebabkan perubahan *irreversibel* dan memberikan prognosis yang buruk.⁶

Modalitas seperti pencitraan dan tes laboratorium perlu untuk menentukan penyebab ikterus obstruktif.⁷ Pemeriksaan laboratorium kadar bilirubin serum dilakukan secara rutin pada pasien dengan kecurigaan ikterus obstruktif.⁸ Penelitian terdahulu menemukan bahwa peningkatan kadar bilirubin serum kelompok neoplasma lebih tinggi dibandingkan kelompok non-neoplasma.⁹ Dengan demikian, pemeriksaan kadar bilirubin serum dapat digunakan sebagai salah satu modalitas awal untuk memprediksi adanya neoplasma yang mendasari ikterus obstruktif sehingga akan membantu dokter untuk mengarahkan pada pemeriksaan lanjutan yang tepat untuk pasien.⁸

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada ikterus obstruktif.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data sekunder dari rekam medis. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Mei 2022 - Juni 2022. Populasi penelitian ini adalah pasien dewasa dan lansia yang didiagnosis ikterus obstruktif ekstrahepatik pada Januari 2019 - Desember 2021 dan tercatat di rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus besar sampel analitik kategorik-numerik tidak berpasangan dan didapatkan 19 sampel untuk masing-masing kelompok. Besar sampel ditambahkan 10% untuk menghindari *drop out*, sehingga besar sampel yang diperlukan adalah 21 sampel untuk masing-masing kelompok. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara mengelompokkan populasi berdasarkan kelompok neoplasma atau non-neoplasma, kemudian dilakukan pemilihan sampel dengan teknik *simple random sampling* pada masing-masing kelompok penelitian.

Analisis yang dilakukan terdiri dari analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi variabel penelitian, sedangkan analisis bivariat dilakukan untuk menguji signifikansi perbedaan rerata antara pasangan kelompok menggunakan uji *Independent Sample T-test* untuk data yang terdistribusi normal atau uji *Mann-whitney* untuk data yang tidak terdistribusi normal dengan derajat kepercayaan 95% dan $\alpha=0,05$. Apabila $p<0,05$, berarti terdapat perbedaan yang bermakna dari variabel yang diteliti.

Nomor izin kaji etik pada penelitian ini adalah Nomor: LB.02.02/5.7/198/2022 dan institusi yang mengeluarkannya yaitu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Hasil

Jumlah sampel yang terkumpul pada penelitian ini adalah 42 kasus, yang terdiri dari 21 kasus ikterus obstruktif dengan kelompok neoplasma dan 21 kasus ikterus obstruktif dengan kelompok non-neoplasma. Tabel 1, 2, dan 3 merupakan hasil analisis univariat yang memaparkan distribusi variabel penelitian, sedangkan Tabel 4 merupakan hasil analisis bivariat untuk membuktikan perbedaan kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif.

Tabel 1. Karakteristik pasien ikterus obstruktif berdasarkan jenis kelamin dan usia

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	45,2%
Perempuan	23	54,8%
Usia		
26 – 35 tahun	4	9,5%
36 – 45 tahun	10	23,8%
46 – 55 tahun	7	16,7%
56 – 65 tahun	16	38,1%
> 65 tahun	5	11,9%

Pada Tabel 1 di atas dapat dilihat bahwa pasien ikterus obstruktif pada penelitian ini lebih banyak berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 23 orang (54,8%), sedangkan laki-laki berjumlah 19 orang (45,2%). Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah usia 56 – 65 tahun dengan jumlah 16 orang (38,1%), sedangkan kelompok usia paling sedikit adalah usia 26 – 35 tahun dengan jumlah 4 orang orang (9,5%).

Tabel 2. Kelainan yang mendasari ikterus obstruktif

Variabel	n	%
Neoplasma		
Tumor di <i>gallbladder</i>	2	9,5%
Tumor di traktus biliaris	4	19,1%
Tumor di ampula Vater dan duodenum	3	14,3%
Tumor di pankreas	12	57,1%
Non-neoplasma		
Koledokolitiasis	18	85,7%
Kolangitis	2	9,5%
Pankreatitis	1	4,8%

Tabel 2 menunjukkan bahwa tumor di pankreas menjadi penyebab tersering ikterus obstruktif dari kelompok neoplasma dengan jumlah 12 kasus (57,1%) dan koledokolitiasis menjadi penyebab tersering ikterus obstruktif

dari kelompok non-neoplasma dengan jumlah 18 kasus (85,7%).

Tabel 3. Gambaran kadar bilirubin serum pasien ikterus obstruktif berdasarkan kelompok kelainan

Variabel	Kadar Bilirubin Serum (mg/dL)	
	Rerata ± SD	Median (Min – Maks)
Neoplasma (n=21)	14,6 ± 8,99	12,4 (1,5 – 31,8)
Non-neoplasma (n=21)	8,14 ± 8,82	3,4 (1,1 – 29,4)

Tabel 3 menunjukkan bahwa kelompok neoplasma memiliki rerata dan median kadar bilirubin serum yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non-neoplasma.

Tabel 4. Perbedaan kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada ikterus obstruktif

Variabel	Median (Min-Maks) (mg/dL)	p
Neoplasma (n=21)	12,4 (1,5-31,8)	0,015*
Non-neoplasma (n=21)	3,4 (1,1-29,4)	

* Uji Mann-Whitney

Hasil uji analisis (Tabel 4) antara kadar bilirubin serum dengan kelompok yang mendasari ikterus obstruktif diperoleh nilai $p=0,015$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar bilirubin serum antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif.

Pembahasan

Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Pasien ikterus obstruktif pada penelitian ini lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 23 orang (54,8%), sedangkan laki-laki sebanyak 19 orang (45,2%). Rasio pasien ikterus obstruktif perempuan banding laki-laki dalam penelitian ini adalah 1,2:1. Penelitian Patra KK dkk.¹⁰ menemukan bahwa perempuan (53,75%) lebih banyak menderita ikterus obstruktif daripada laki-laki. Namun, hasil ini berbeda dari penelitian Odongo CN dkk.¹¹ yang menemukan bahwa laki-laki (58,3%) lebih banyak menderita ikterus obstruktif. Secara umum, tidak terdapat perbedaan yang nyata dalam prevalensi ikterus obstruktif antara laki-laki dan perempuan.¹²

Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Pasien ikterus obstruktif pada penelitian ini paling banyak ditemukan pada kelompok usia 56 – 65 tahun dengan jumlah 16 orang (38,1%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Olatoke SA dkk.¹³ yang menunjukkan usia 55 – 64 tahun adalah kelompok usia terbanyak pada pasien ikterus obstruktif. Namun, penelitian oleh Gupta AK dkk.¹⁴ menunjukkan hasil yang sedikit berbeda, yang mana usia 65 – 75 menjadi usia terbanyak pada penelitian tersebut. Penelitian lainnya oleh Singh SK dkk.¹⁵ melaporkan usia 40 – 49 menjadi kelompok usia terbanyak pada pasien ikterus obstruktif. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh jumlah dan variasi kelainan yang mendasari ikterus obstruktif.

Kelainan yang menyebabkan ikterus obstruktif umumnya terjadi pada usia tua. Kolelitiasis jarang terjadi pada usia muda dan lebih sering ditemukan pada usia 50 – 70 tahun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan saturasi empedu setelah adanya penurunan aktivitas 7α -*hydroxylase*.¹⁶ Pankreatitis akibat penggunaan alkohol umumnya muncul antara usia 40 – 60 tahun.¹⁷ Berbagai neoplasma umumnya muncul pada usia lanjut. Hal ini mungkin disebabkan oleh lesi atau kondisi inflamasi membutuhkan waktu beberapa tahun sebelum akhirnya berubah menjadi neoplasma ganas.¹⁸ Lebih dari 80% kanker pankreas berkembang antara usia 60 dan 80 tahun.¹⁹ Insiden kanker *gallbladder* sering terjadi pada usia yang lebih tua, dengan angka kejadian yang terus meningkat dan menjadi konsisten mulai pada usia sekitar 60 tahun.²⁰ Kolangiokarsinoma sering terjadi pada rentang usia 50-70 tahun.²¹ Kanker ampula Vater umumnya terjadi pada dekade ke-7 kehidupan.²²

Kelainan yang Mendasari Ikterus Obstruktif

Ikterus obstruktif bukanlah suatu penyakit, melainkan sebuah kondisi dari penyakit yang mendasarinya. Penyakit ini umumnya melibatkan hati, sistem bilier, atau pankreas yang menyebabkan obstruksi dan gangguan aliran empedu ke duodenum.⁴ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa koledokolitiasis menjadi penyebab tersering dari kelompok non-neoplasma dengan jumlah 18 kasus (85,7%) dan tumor di pankreas menjadi penyebab tersering untuk kelompok neoplasma dengan jumlah 12 kasus (57,1%).

Salah satu penelitian di India oleh Gupta AK dkk.¹⁴ menemukan hasil yang serupa. Kelainan tersering yang mendasari ikterus obstruktif dari kelompok neoplasma adalah kanker kaput pankreas dan kelompok non-neoplasma adalah koledokolitiasis. Namun, penelitian oleh Bhutia KD dkk. menunjukkan hasil yang sedikit berbeda, yang mana karsinoma *gallbladder* menjadi kelainan terbanyak (62,50%) pada kelompok neoplasma. Variasi kelainan yang mendasari ikterus obstruktif mungkin ini disebabkan oleh perbedaan demografi dan genetik serta peran faktor lingkungan.^{2,23}

Penyebab umum ikterus obstruktif dari kelompok neoplasma adalah kanker pankreas, kolangiokarsinoma, kanker *gallbladder*, dan kanker ampula Vater. Selain itu, beberapa kanker pencernaan dan non-pencernaan dapat bermetastasis ke dalam saluran empedu secara langsung maupun melalui kelenjar getah bening dan menyebabkan obstruksi bilier. Dalam hal ini, kanker dengan frekuensi tersering adalah lambung, usus besar, payudara, paru-paru, karsinoma sel ginjal, melanoma, dan kanker hepatoseluler. Sedangkan limfadenopati maligna cukup jarang menyebabkan ikterus obstruktif.^{24,25}

Berbagai dari kelompok non-neoplasma yang mungkin menyebabkan ikterus obstruktif adalah kolelitiasis, koledokolitiasis, kolesistitis, kolangitis, pankreatitis, infeksi parasit, hemobilia, striktur pasca bedah, *primary sclerosing cholangitis*, sindrom Mirizzi, trauma bilier, dan lain-lain.^{3,26} Penyebab ikterus obstruktif paling umum dari kelompok non-neoplasma adalah koledokolitiasis.²⁶

Kadar Bilirubin Serum dari Kelompok Neoplasma dan Non-neoplasma

Penelitian ini mendapatkan rerata dan median kadar bilirubin serum pada kelompok neoplasma lebih tinggi daripada kelompok non-neoplasma. Rerata kadar bilirubin serum untuk masing-masing kelompok neoplasma dan non-neoplasma adalah $14,6 \pm 8,99$ mg/dL dan $8,14 \pm 8,82$ mg/dL. Sedangkan median kadar bilirubin serum untuk masing-masing kelompok neoplasma dan non-neoplasma adalah 12,4 (1,5 – 31,8) mg/dL dan 3,4 (1,1 – 29,4) mg/dL.

Perbedaan kadar bilirubin serum antara kedua kelompok ini juga ditemukan pada penelitian Bhuyian R dkk.²⁷ dengan rerata kadar bilirubin

serum pada kelompok neoplasma adalah $14,3 \pm 1,5$ mg/dL dan kelompok non-neoplasma adalah $7,4 \pm 1,1$ mg/dL. Hasil ini juga sejalan dengan penelitian Zhang Y dkk.²⁸ yang menunjukkan bahwa median kadar bilirubin serum pasien dengan neoplasma (11,2 mg/dL) lebih tinggi daripada non-neoplasma (4,3 mg/dL).

Perbedaan Kadar Bilirubin Serum antara Kelompok Neoplasma dan Non-neoplasma pada Ikterus Obstruktif

Pada penelitian ini didapatkan kadar bilirubin serum dari kelompok neoplasma lebih tinggi secara signifikan daripada non-neoplasma. Hasil ini sejalan dengan penelitian Anand S dkk.²⁹ yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar bilirubin kelompok neoplasma dan non-neoplasma ($p=0,001$). Penelitian Liu W dkk.³⁰ pada 508 pasien ikterus obstruktif menemukan bahwa lebih dari separuh (59,9%) pasien dengan neoplasma mengalami peningkatan kadar bilirubin total lebih dari 5 kali lipat, sedangkan lebih dari separuh (53,6%) pasien dengan non-neoplasma mengalami peningkatan kadar bilirubin kurang dari 5 kali lipat.

Peningkatan kadar bilirubin serum yang lebih tinggi pada kelompok neoplasma daripada non-neoplasma ini berkaitan dengan bentuk obstruksi yang dihasilkan dan gejala klinis yang ditimbulkan dari proses penyakitnya. Neoplasma menyebabkan kompresi ekstra-lumen yang progresif dan *irreversibel* sehingga kadar bilirubin secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok non-neoplasma.³¹ Selain itu, sebagian besar neoplasma menyebabkan obstruksi total pada saluran empedu, sedangkan non-neoplasma cenderung menyebabkan obstruksi yang intermiten atau parsial pada saluran empedu.³² Batu empedu terutama batu kolesterol bersifat lebih ringan dari cairan empedu, sehingga ketika terjadi distensi saluran empedu, batu empedu akan mengapung ke proksimal dan melepaskan obstruksi akibat batu tersebut. Kondisi penyumbatan sementara ini disebut sebagai efek "*ball valve*". Obstruksi intermiten dari terlepasnya batu akan mengakibatkan peningkatan yang berfluktuasi dari kadar bilirubin serum.³³⁻³⁵ Pada obstruksi parsial misalnya pada penyakit *primary biliary cholangitis* dan pankreatitis kronis, kadar bilirubin serum hanya sedikit meningkat.^{32,33}

Secara klasik, nyeri merupakan gejala pembeda pada pasien ikterus obstruktif. Pasien dengan obstruksi saluran empedu akibat neoplasma umumnya mengalami ikterus tanpa disertai nyeri, sedangkan pasien dengan riwayat nyeri akut atau riwayat episode ikterus intermiten yang lama disertai nyeri seringkali menderita penyakit batu empedu.³³ Hal ini dibuktikan pada penelitian Roy BC dkk.³⁶ yang menemukan sebanyak 90,47% pasien non-neoplasma mengalami nyeri dan hanya 27,58% pasien dengan neoplasma yang menunjukkan gejala ini. Namun, tidak jarang ditemukan riwayat nyeri perut pada pasien ikterus obstruktif dari kelompok kelainan neoplasma akibat distensi kandung empedu dan saluran empedu atau peregangan kapsul hati yang terkait dengan obstruksi progresif dan cepat.³⁷ Pada kanker pankreas, adanya nyeri menunjukkan telah terjadi invasi tumor ke jaringan sekitar pankreas atau keterlibatan tumor pada plexus saraf mesenterika dan seliaka.^{33,38}

Berbagai penyakit dari kelompok non-neoplasma seringkali menunjukkan adanya gejala nyeri seperti nyeri kolik dan nyeri akibat proses inflamasi.³⁴ Dengan adanya manifestasi nyeri yang mengganggu aktivitas pada kelompok non-neoplasma, pasien akan cenderung mencari pengobatan ke layanan kesehatan lebih awal dengan kadar bilirubin yang belum meningkat tinggi. Pada neoplasma seringkali tidak menunjukkan adanya nyeri dan gejala khas pada awal penyakit. Terkadang ikterus menjadi satu-satunya gejala awal pada pasien dengan neoplasma. Meskipun demikian, banyak pasien yang terlambat datang ke layanan kesehatan karena mengabaikan gejala ikterus tanpa nyeri ini. Pasien mengabaikan adanya perubahan pada warna kulit menjadi kekuningan mungkin disebabkan oleh tingkat pengetahuan pasien terkait penyakit kuning. Pasien mungkin menganggap perubahan warna kulit yang terjadi adalah sesuatu yang normal yang muncul setelah mengonsumsi makanan tertentu, misalnya sayur dan buah dengan karoten tinggi yang juga dapat menyebabkan warna kekuningan pada kulit. Selain itu, penggunaan obat *quinacrine* juga dapat menyebabkan perubahan warna kulit menjadi kekuningan pada sebagian orang.³⁹

Umumnya pasien dengan klinis neoplasma akan datang ke rumah sakit ketika stadium

penyakit telah lanjut dan menimbulkan gejala yang mengganggu aktivitas. Dengan demikian, tidak adanya gejala khas neoplasma pada tahap awal, ditambah dengan perkembangan neoplasma yang progresif dan menyebabkan obstruksi total pada sistem bilier, kadar bilirubin serum pada kelompok neoplasma cenderung meningkat lebih tinggi daripada kelompok non-neoplasma pada pemeriksaan laboratorium awal pasien dengan ikterus obstruktif.^{8,32,33}

Simpulan

Pasien ikterus obstruktif pada penelitian ini lebih banyak diderita oleh perempuan dan paling banyak pada kelompok usia 56 – 65 tahun. Kelainan terbanyak yang menyebabkan ikterus obstruktif pada penelitian ini adalah tumor di pankreas pada kelompok neoplasma dan koledokolitiasis pada kelompok non-neoplasma. Rerata dan median kadar bilirubin serum kelompok neoplasma lebih tinggi daripada kelompok non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif. Terdapat perbedaan kadar bilirubin serum yang bermakna antara kelompok neoplasma dan non-neoplasma pada pasien dengan ikterus obstruktif di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2019 – Desember 2021.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Fekaj E, Jankulovski N, Matveeva N. Obstructive jaundice. *Austin Dig Syst*. 2017;2(1):1-5.
2. Alrashed FM, Alzahrani FM, Alflan MA, et al. Obstructive jaundice: incidence, etiology and management in aseer region, saudi arabia. *Indo Am J Pharm Sci*. 2018;05(12):17102-17109. doi: 10.5281/zenodo.2528371
3. Coucke EM, Akbar H, Kahloon A, Lopez PP. Biliary obstruction. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539698/>. Published 2021.
4. Khan ZA. Clinical profile of patients with obstructive jaundice: a surgeon's perspectives. *Int Surg J*. 2019;6(6):1876-1880. doi:10.18203/2349-2902.isj20192060
5. Salim A, Jabbar S, Amin FU, Malik K. Management and outcome of jaundice secondary to malignancies of the gall bladder, biliary tree and pancreas: a single centre experience. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;30(4):571-575.
6. Mangam NP, Dakhore DSD, Bodade RM, Dhurve AS, Dhoran AP. Presentation, etiology and management of obstructive jaundice: a prospective study. *J Med Sci Clin Res*. 2018;06(07):207-215. doi: 10.18535/jmscr/v6i7.36
7. Reddy VVR, Sharma BS, Reddy GM. Incidence of causes of obstructive jaundice – prospective study done at gastroenterology department in Kurnool. *Indian J Appl Res*. 2018;8(4):17-18. doi: 10.36106/ijar
8. Adhikari DR, Lokhandwala H, Thombare B, Gharpure K, Singh R, Joshi RM. Serum bilirubin and Carbohydrate Antigen 19-9 levels as predictors of malignancy in obstructive jaundice – a retrospective analysis. *J Krishna Inst Med Sci Univ*. 2016;5(3):44-50.
9. Ghosh S, Baruah M, Yadav AK, Das AK. Role of CA 19-9 and its ratio with CRP and total bilirubin in differentiating malignant from benign obstructive jaundice. 2019;13(1):6-9. doi:10.7860/JCDR/2019/38019.12477
10. Patra KK, Saha S, Haldar S, Banerjee C. A Prospective study on clinical profile and management of obstructive jaundice. *Int J Heal Clin Res*. 2021;4(9):233-236. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1034_21
11. Odongo CN, Dreque CC, Mutibwa D, et al. Etiology, clinical presentations, and short-term treatment outcomes of extrahepatic obstructive jaundice in South-Western Uganda. *Clin Exp Gastroenterol*. 2022;15:79-90. doi: 10.2147/CEG.S356977
12. Shah R, John S. Cholestatic jaundice. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482279/>. Published 2021.
13. Olatoke S, Agodirin S, Adenuga A, Adeyeye A, Rahman G. Management of obstructive jaundice: experience in a north central Nigerian hospital. *Trop J Heal Sci*. 2018;25(3):21-25.
14. Gupta AK, Singh A, Goel S, Tank R. Profile and pattern of obstructive jaundice cases from a tertiary care teaching hospital of Uttar Pradesh. *Int Surg J*. 2017;4(2):743-746. doi: 10.18203/2349-2902.isj20170225
15. Singh SK, Choudhary P, Yadav R. Clinical profile and management techniques of surgical obstructive jaundice cases in a tertiary center at Bareilly. *Int J Recent Surg Med Sci*. 2019;05(01):26-30. doi: 10.1055/s-0039-1692381
16. Aji SP, Arania R, Maharyunu E. Hubungan usia, jenis kelamin, dan kadar bilirubin dengan kolelitiasis. *J Wacana Kesehat*. 2021;5(2):583-587. doi: 10.52822/jwk.v5i2.152
17. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *J Am Med Assoc*. 2019;322(24):2422-2434. doi: 10.1001/jama.2019.19411.
18. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
19. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
20. Davis JL, Kingham TP. Tumors of the gallbladder. In: Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition. Vol 1-2. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016:786-804.e5.
21. House MG, Lillemoe KD. Tumors of the biliary tract. In: Handbook of Liver Disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017:499-512.
22. Paluri R, Kasi A. Ampullary Cancer. StatPearls

- Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555958/>. Published 2021.
23. Hanif H, Khan SA, Muneer S, Adil SO. Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pakistan J Med Sci.* 2020;36(4):652-656. doi: 10.12669/pjms.36.4.1665
 24. Viesca MFY, Arvanitakis M. Early diagnosis and management of malignant distal biliary obstruction: a review on current recommendations and guidelines. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:415-432. doi: 10.2147/CEG.S195714
 25. Mizrahi M, Cohen J, Cabral JGG de AL, Pleskow D. Malignant Biliary Obstruction. In: ERCP. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019:372-384.e4.
 26. Prabakar A, Raj RS. Obstructive jaundice: a clinical study. *J Evol Med Dent Sci.* 2016;5(28):1423-1429. doi: 10.14260/jemds/2016/335
 27. Bhuyian R, Azam MG, Rob MA, Bhuiyan TM, Rahman MA. Diagnostic accuracy of serum carbohydrate antigen 19-9 in determining etiology of obstructive jaundice. *Birdem Med J.* 2017;7(2):95-100. doi: 10.3329/birdem.v7i2.32443
 28. Zhang Y, Jiang Q, Wang Q, et al. Predicting malignancy of biliary stricture with a nomogram in patients with a non-malignant endoscopic tissue diagnosis: a retrospective study. *Cancer Manag Res.* 2021;13:7735-7745. doi: 10.2147/CMAR.S333333
 29. Anand S, Panda C, Senapati AT, Behera MR, Thatei C. A study on incidence, clinical profile, and management of obstructive jaundice. *J Evid Based Med Healthc.* 2016;3(59):3139-3145.
 30. Liu W, Liu Q, Wang W, et al. Differential diagnostic roles of the serum CA19-9, total bilirubin (TBIL) and the ratio of CA19-9 to TBIL for benign and malignant. *J Cancer.* 2018;9(10):1804-1812. doi: 10.7150/jca.25093.
 31. Khan A, Lapsia S, Aslam M, Kaushik V, Reddy Y, Subar D. Serum bilirubin levels can predict pancreatic and biliary malignancies in patients with obstructive jaundice and non-conclusive cytology. *Glob J Surg.* 2018;6(1):11-15. doi: 10.12691/js-6-1-3
 32. Pitt HA, Nakeeb A. Bile secretion and pathophysiology of biliary tract obstruction. In: William Jarnagin, ed. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas.* Vol 1-2. 6th ed. Netherlands: Elsevier Inc.; 2017:123-132.e1.
 33. Majeed AW, Al-Mukhtar A. Clinical investigation of hepatopancreatobiliary disease. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition.* Vol 1-2. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017:224-238.e2.
 34. Shah KN, Clary BM. Stones in the bile duct: clinical features and open surgical approaches and techniques. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition.* Vol 1-2. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016:585-603.e3.
 35. Benias PC, Weine DM, Jacobson IM. Diseases of the bile ducts. In: *Handbook of Liver Disease.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017:479-498.
 36. Roy BC, Hanifa A, Alam S, Naher S, Sarkar P. Etiological spectrum of obstructive jaundice in a tertiary care hospital. *Glob J Med Res.* 2015;15(4).
 37. Kumar AS. Clinical study on etiology and management of obstructive jaundice due to extrahepatic biliary obstruction. 2016.
 38. Pucci MJ, Kennedy EP, Yeo CJ. Pancreatic cancer: clinical aspects, assessment, and management. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016:979-987.e2.
 39. Joseph A, Samant H. *Jaundice.* StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334972/>. Published 2021.