



Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada

<https://akper-sandikarsa.e-journal.id/IJKSH>

Vol 11, No, 1, Juni 2020, pp;197-204

p-ISSN: 2354-6093 dan e-ISSN: 2654-4563

DOI: 10.35816/jiskh.v10i2.249

ARTIKEL PENELITIAN

Ikterus Obstruktif Pada Penderita Tumor Pankreas

The Obstructive Jaundice in Patient with Pancreatic Tumors

Farras Ajeng Octaviany Fazeny

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

Artikel info

Artikel history:

Received;20 Maret 2020

Revised;26 Maret 2020

Accepted;28 Maret 2020

Abstrak

Karsinoma pankreas merupakan keganasan yang langka hal ini dikarenakan insidensinya yang terbilang rendah tetapi menduduki peringkat 8 dunia untuk mortalitasnya. Ikterus obstruktif merupakan keganasan akibat yang sebagian besar terjadi karena karsinoma kaput pankreas. Dan sebagian kecil terjadi karena kolangiokarsinoma. Tujuan penelitian ini adalah untuk Mengetahui gambaran ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2017 – 2019. Desain penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif. dengan pengambilan data primer dari rekam medik dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 40 orang. Diketahui Distribusi frekuensi usia pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar berusia > 50 tahun sebanyak 30 orang (75.0%), berjenis kelamin laki-laki sebanyak 23 orang (57.5%). kadar bilirubin direct pasien sebagian besar tidak normal sebanyak 37 orang (92.5%), kadar bilirubin total sebagian besar tidak normal sebanyak 39 orang (97.5%), pemeriksaan penunjang pada pasien dengan menggunakan USG sebanyak 28 orang (70.0%). Distribusi frekuensi tindakan operasi pasien sebanyak 28 orang (70.0%). Kesimpulan, Penanganan serius pasien Ikterus Obstruktif Pada Penderita Tumor Pankreas sangat dibutuhkan untuk kelangsungan kesembuhan bagi si pasien.

Abstract

Pancreatic carcinoma is a rare malignancy due to its relatively low incidence but it is ranked 8th in the world for its mortality. Obstructive jaundice is the results of malignancy that in most cases occur not only due to pancreatic carcinoma but also cholangiocarcinoma. The purpose of this study to find out the description regarding obstructive jaundice in patients with pancreatic tumors at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2017-2019. This study was an This current research used descriptive approach and medical record to obtain primary data with 40

people became the research sample. The result showed In general, the age distribution frequency of patients with pancreatic tumors and diagnosed with obstructive jaundice was >50 years old of 30 people (75.0%), 23 of them were males (57.5%). Mostly, their direct bilirubin levels was abnormal of 37 people (92.5%), same as their total bilirubin levels that regularly abnormal of 39 people (97.5%), supporting investigation on patients by using USG of 28 people (70.0%). The frequency distribution of patient operations was 28 people (70.0%). The conclusion is serious treatment is necessary for pancreatic tumor patients with obstructive jaundice for supporting their recovery.

Keywords:

Kasinoma Pankreas;
Ikterus Obstruktif;

Corresponden author:

Email: farrasajenggg@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

Pendahuluan

Ikterus obstruktif merupakan keganasan akibat yang sebagian besar terjadi karena karsinoma kaput pankreas. Dan sebagian kecil terjadi karena kolangiokarsinoma (oddsdottir, et al., 2005). Karsinoma pankreas merupakan keganasan yang langka hal ini dikarenakan insidensinya yang terbilang rendah. Meskipun insidensinya yang rendah namun angka mortalitas tinggi. Hal ini menjelaskan bahwa karsinoma pankreas walaupun insidensinya rendah tetapi menduduki peringkat 8 dunia untuk mortalitasnya. Insidensi karsinoma pankreas tercatat diseluruh dunia bervariasi sekitar 4-10 kasus per 100.000 penduduk per tahun (Lowenfels, AB, Maisonneuve P, 2006).

Insidensi karsinoma pankreas di Amerika Serikat tercatat sekitar 8-10 kasus per 100.000 penduduk. Sedangkan insidensi pada Karsinoma sistema bilier yang terjadi di Amerika Serikat sekitar 1 kasus per 100.000 penduduk. Didapatkan 2,8 kasus per 100.000 di Inggris terjadi sebagian pada wanita dan 2 kasus per 100.000 penduduk terjadi pada laki-laki. (Rehatta ER, 2014). Pada tahun 2004 – 2007 menurut statistik di Indonesia, bahwa kanker pankreas tidak termasuk ke dalam 10 kanker tersering yang terjadi (Depkes RI, 2009). Berdasarkan sebuah penelitian di Palembang pada tahun 2015 terdapat ada 43 orang (usia 18 tahun keatas) yang menderita kanker pankreas di tahun 2009 – 2013. Berdasarkan rentang usia, pada usia 55 – 64 tahun yaitu sebesar 39,53% penderita terbanyak kanker pankreas.

Mayoritas penderitanya adalah laki-laki yaitu sebanyak 29 orang (Oktarina et al., 2015). Berdasarkan data pre – survey di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2017 – 2019 terdapat 49 kasus penderita tumor pankreas. Pada tahun 2017 terdapat 5 kasus penderita tumor pankreas. Tahun 2018 terdapat 23 kasus penderita tumor pankreas. Dan tahun 2019 terdapat 23 kasus penderita tumor pankreas. Karsinoma pankreas sulit didiagnosis terutama pada stadium awal, sehingga menyulitkan tatalaksana. Tatalaksana pada kanker pankreas terdiri dari kemoterapi, terapi radiasi, operasi serta perawatan palliatif. Penanganan terhadap kanker pankreas terdapat pilihan dalam pendekatan multidisiplin. Tanpa metastasis yang jauh kanker pancreas dapat dibagi menjadi tiga kategori: bordelin untuk dioperasi, dapat dioperasi dan juga locally advance. Pada

kemoterapi terdapat tatalaksana kemoterapi dalam kasus kanker pankreas ternyata memberikan hasil yang kurang memuaskan. Terdapat dua agen utama kemoterapi yang sering digunakan yaitu 5 - fluorouracil (5 - FU) dan gemcitabine. 5 - FU yaitu analog primidin yang ternyata dapat menghambat proses sintesis asam deoksiribonukleat (DNA) dan juga terdapat asam ribonukleat (RNA). Dan saat ini gemcitabine adalah pilihan kemoterapi standar bagi penderita kanker pancreas (Darmawan G, Simadibrata 2011).

Pada tatalaksana radiasi terutama untuk kasus tanpa metastasis menggunakan kombinasi kemoradiasi. Sensitivitas tumor akan meningkat apabila radioterapi jika diberikan agen kemoterapi. Namun, apakah jika kemoradiasi dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien penderita kanker pankreas saat ini masih harus tetap diselidiki lebih lanjut, dikarenakan saat ini beberapa penelitian memberikan hasil yang berbeda-beda (Darmawan G, Simadibrata 2011). Terdapat perawatan pallatif untuk penderita kanker pankreas sama pentingnya dengan terapi lainnya, karena pasien penderita kanker pankreas sangat membutuhkan paliasi dibeberapa titik. Obstruktif jaundice dan obstruksi duodenum pada pasien penderita kanker pankreas membutuhkan endoskopi, intervensi bedah serta radiologi. Dengan kemajuan teknologi dalam intervensi endoskopi selama dekade terakhir, drainase bilier perkutan telah digantikan oleh stenting endoskopi dalam banyak kasus.

Metode

Desain penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode purposive sampling dan di dapatkan sampel sebanyak 40 orang.

Hasil Dan Pembahasan

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Usia Pada Pasien Yang terdiagnosa menderit tumor pankreas ikterus obstruktif di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Usia	Jumlah	Persentase
< 20 thn	0	0
20 -50 Thn	10	25.0
>50 thn	30	75.0
Jumlah	40	100

Tabel.2 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pada Pasien Yang terdiagnosa menderit tumor pancreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
Perempuan	17	42.5
Laki-laki	23	57.5
Jumlah	40	100

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Kadar Bilirubin *Direct* Pada Pasien Yang terdiagnosa menderit tumor pankreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Kadar Bilirubin <i>Direct</i>	Jumlah	Persentase
Normal	3	92.5
Tidak Normal	37	92.5
Jumlah	40	100

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Kadar Bilirubin total Pada Pasien Yang terdiagnosa menderita tumor pankreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Kadar Bilirubin Total	Jumlah	Persentase
Normal	1	2.5
Tidak Normal	39	97.5
Jumlah	40	100

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Pemeriksaan Penunjang Pada Pasien Yang terdiagnosa menderita tumor pankreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Pemeriksaan Penunjang	Jumlah	Persentase
USG	28	70.0
CT-Scan	12	30.0
ERCp	0	0.0
Jumlah	40	100

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Penatalaksanaan Pada Pasien Yang terdiagnosa menderita tumor pankreas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2019

Penatalaksanaan	Jumlah	Persentase
Tidak Operasi	9	22.5
Operasi	28	70.0
Meninggal	3	7.5
Jumlah	40	100

Usia

Dari hasil penelitian di atas pasien yang terdiagnosa menderita ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar berusia > 30 tahun sebanyak 39 orang (75.0%). Hasil ini sama dengan hasil yang didapatkan oleh penelitian Irmayanti (2018) di mana hampir 90% pasien berusia > 55 tahun dan lebih dari 70% berusia > 65 tahun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh SEER terhadap penderita kanker pancreas di Amerika Serikat tahun 2007-2011, paling banyak penderita berusia 75-84 tahun. Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Inoue, dkk(2003) berdasarkan data dari HERPACC di Jepang, dinatara 200 orang penderita kanker pankreas pada tahun 1988-1999, paling banyak berusia 60-69 tahun (36%)

Usia adalah penentu utama terjadinya tumor pankreas dengan insidensi puncak pada dekade ketujuh dan delapan kehidupan. Karsinoma pankreas cenderung dijumpai pada usia 40-60 tahun (Sudoyo, 2009). Resiko tumor pancreas meningkat seiring peningkatan usia, hampir semua pasien berusia di atas 45 tahun. Data di Amerika Serikat pada tahun 2007 menunjukkan kanker pankreas penyebab kematian terbesar pada pria dan wanita > 40 tahun dengan resiko tertinggi pada usia 60-79 tahun dan jarang dijumpai pada usia < 50 tahun (Simadibrata, 2011).

Jenis Kelamin

Dari hasil penelitian di atas pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar berjenis kelamin laki-laki sebanyak 23 orang (57.5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Auliya (2015) pada penderita kanker pankreas di Instalasi Rawat Inap RSUP Muhammad Hoesin Palembang di mana ditemukan penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (67.4%). Kanker pankreas lebih sering terdiagnosa pada laki-laki dibandingkan perempuan. Insidensi pada

laki-laki di negara berkembang 8,5/100.000 dan negara belum berkembang 3,3/100.000 dan pada wanita di negara berkembang 5,6/100.000 dan negara belum berkembang 2,4/100.000 (Yeo, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Inoue, dkk (2003) berdasarkan data dari HERPACC di Jepang, dinatara 200 oang penderita kanker pankreas pada tahun 1988-1999, terdapat 60% laki-laki dan 39% perempuan. Berdasarkan data dari SEER, kasus baru kanker pankreas pada tahun 2007-2011 di Amerika Serikat juga lebih banyak pada laki-laki dari pada perempuan, yaitu 56.22% laki-laki dan 43.78% perempuan (Cascinu, 2009).

Dari beberapa penelitian tersebut, dinyatakan bahwa penderita kanker pankreas lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan. Salah satu faktornya adalah laki-laki lebih banyak mengkonsumsi rokok daripada perempuan. Rokok merupakan salah satu faktor resiko kanker pankreas. Perokok memiliki resiko terkena duktis adenokarsinoma pancreas 2.5-3.6 kali lebih banyak daripada yang bukan perokok. Resiko terkena kanker pankreas 2.2 kali lebih tinggi pada orang mengkonsumsi rokok daripada yang tidak pernah merokok. Orang yang tidak merokok selama lebih dari 20 tahun sama dengan bukan perokok. Resiko meningkatnya kasus kanker pankreas tidak lain dengan banyaknya rokok dikonsumsi dan lamanya mengkonsumsi rokok. Selain rokok faktor resiko kanker pankreas adalah alkohol, kopi dan radiasi tempatnya tidak menjadi faktor resiko yang signifikan untuk perkembangan kanker pankreas. Tiga studi kasus kontrol dari Eropa tidak menunjukkan peningkatan risiko kanker pankreas dengan kopi. Di Indonesia terdapat 52.4% laki-laki berusia 15 tahun ke atas yang memiliki kebiasaan sehari-hari merokok dan 3.3% perempuan berusia 15 tahun ke atas yang memiliki kebiasaan sehari-hari merokok (WHO, 2008).

Kadar Bilirubin Direct

Dai hasil penelitian di atas kadar bilirubin total pasien yang terdiagnosa menderita icterus obstruktif sebagian besar tidak normal sebanyak 39 orang (97.5%). Dalam hal ini mengalami peningkatan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Auliya (2015) pada penderita kanker pankreas di Instalasi RAwat Inap RSUP Muhammad Hoesin Palembang di mana ditemukan kadar bilirubin direct lebih dari normal (76.92%).

Bilirubin adalah zat yang terbentuk secara normal dari proses penguraian sel darah merah di dalam tubuh. Zat inilah yang memberikan warna kuning pada tinja dan urine. Meski dibentuk secara normal, terkadang ada penyakit tertentu yang menyebabkan jumlah bilirubin meningkat. Apabila tidak diobati, kondisi ini bisa menimbulkan masalah kesehatan serius.

Terjadinya peningkatan kadar bilirubin karena eritrosit (parasite atau non parasite) dihemolisis secara cepat sehingga sel hati tidak dapat mengekskresikan bilirubin secepat pembentukannya (Wong, 2008). Selain itu terjadi obstruktif intra hepatic disebabkan karena perlekatan antara sel darah merah yang mengandung parasite (EP) dengan sel endotel (adhesion) sehingga terloknya retikuloendotelial, dang gangguan dari mikrovili hepar (Burleigh, 2008). Hal ini mengakibatkan bilirubin tidak dapat diekskresikan secara normal dan perubahan histopatologi hepar juga dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi hepar dan terjadi peningkatan bilirubin (Gerba, 2006). Oleh karena itu konsentrasi plasma bilirubin meningkat di atas normal.

Kadar Bilirubin Total

Dari hasil penelitian di atas kadar bilirubin total pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar tidak normal sebanyak 39 orang (97.5%). Dalam hal ini mengalami peningkatan. Hasil penelitian ini sejalan dengan

penelitian Auliya (2015) pada penderita kanker pankreas di Instalasi Rawat Inap RSUP Muhammad Hoesin Palembang di mana ditemukan kadar bilirubin total lebih dari normal (83.33%).

Untuk mengetahui kadar bilirubin dalam tubuh, dibutuhkan pemeriksaan darah. Kadar bilirubin total yang normal pada orang dewasa adalah sekitar 0,2 hingga 1,2 mg/dL (miligram per desiliter), sedangkan pada anak-anak di bawah usia 18 tahun adalah 1 mg/dL. Jika meningkat sedikit, belum tentu hal tersebut menandakan adanya kelainan. Namun jika peningkatan kadar bilirubin cukup tinggi hingga lebih dari 2 mg/dl, maka kemungkinan besar ada kondisi medis atau penyakit tertentu yang mendasarinya.

Jika kadar bilirubin tinggi dalam darah, maka tubuh akan mengalami [penyakit kuning \(jaundice\)](#). Hampir kebanyakan orang yang sakit kuning akan mengalami badan gatal di samping gejala lainnya, terutama pada sore dan malam hari. Bahkan, gatal-gatal ini merupakan gejala penyakit kuning yang paling sulit dikontrol dan dapat menghambat aktivitas sehari-hari. Gatal yang muncul di malam hari dapat membuat Anda sulit tidur nyenyak.

Rasa gatal yang kita rasakan sebenarnya dipicu oleh rangsangan yang disebut pruritogen. Contohnya adalah gigitan serangga atau iritan bahan kimia. Otak kemudian menerjemahkannya sebagai sensasi gatal. Sebagai respons dari rasa gatal, kita akan menggaruk atau mengusap daerah tersebut untuk menghilangkan iritan tersebut. Bilirubin (pigmen kuning) adalah salah satu zat pruritogen. Bilirubin terbentuk saat hemoglobin (bagian dari sel darah merah yang membawa oksigen) dipecah sebagai bagian dari proses normal daur ulang sel darah merah tua atau yang rusak. Bilirubin dibawa dalam aliran darah menuju hati, untuk kemudian berikatan dengan empedu. Bilirubin kemudian dipindahkan melalui saluran empedu ke saluran pencernaan, sehingga bisa dibuang dari tubuh. Sebagian besar bilirubin dibuang lewat feses, sementara sisanya lewat urin. Jika bilirubin menumpuk terlalu banyak dalam hati, bilirubin kemudian akan menumpuk terus di dalam darah dan tersimpan di bawah kulit. Hasilnya adalah badan gatal, yang umum dialami oleh orang yang sakit kuning. Selain itu, badan gatal sebagai gejala penyakit kuning juga mungkin disebabkan oleh garam empedu. Garam empedu juga merupakan zat pruritogenik. Bedanya, keluhan gatal akibat garam empedu muncul sebelum warna kulit menjadi kuning. Badan gatal akibat garam empedu juga tidak menghasilkan kulit kemerahan yang terlihat bengkak.

Pemeriksaan Penunjang

Dari hasil data penelitian di atas sebagian pemeriksaan penunjang pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas dengan USG sebanyak 28 orang (70.0%).

Pemeriksaan biopsi adalah baku emas (*gold standard*) untuk menegakkan diagnosa kanker pankreas. Kelemahan dari pemeriksaan darah dan radiologis ini adalah harganya yang relatif mahal dan prosedur endoskopi memerlukan pembiusan. Pemeriksaan radiologis yang sering dilakukan adalah ultrasonografi (USG), CT-scan, dan endoskopi (memasukkan selang berkamera dari mulut untuk melihat kondisi saluran pankreas dan empedu). Endoskopi berguna karena dapat dipadukan dengan ultrasonografi menjadi USG intra-abdomen yang menghasilkan gambaran yang lebih bagus daripada prosedur USG biasa, atau dengan memasukkan zat kontras lalu difoto dengan sinar-X (disebut juga prosedur ERCP/Endoscopic Retrograde Cholangio-pancreatography).

Pada pemeriksaan USG akan tampak gambarannya berupa massa hipoeoik dimana morfologi kelenjar menjadi rusak. Dan desakan masa dan pembesaran dari duktus biliaris

komunis dan duktus pankreas, ditemukan *Double duct sign*, dan Atrophy dari gland bagian proksimal dengan obstruksi massa pada kaput pankreas hipoeoik atau hiperekoik. Pada pemeriksaan endoskopik sonografi ditemukan gambaran berupa; massa hipoeoik dengan atau tanpa batas yang jelas, disertai kontur yang irreguler, pemeriksaan ini lebih sensitif daripada CT scan karena dapat mendeteksi tumor dengan ukuran < 3cm. CT scan pada karsinoma pankreas akan tampak perubahan struktur pada pangkreas dan ditemukan masa hipodens, paling buruk didaerah fokal dibanding jaringan yang pankreas normal pada pemberian kontras CT, illdefined, 10-15% isodens sehingga sulit dideteksi. Terdapat indirect sign berupa double duct sign, atrophy tail pankreas dan gambaran caput yang membesar.

Penatalaksanaan

Dari hasil penelitian di atas pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar menjalani operasi sebanyak 28 orang (70.0%). Pengobatan pada kanker pankreas dapat dilakukan dengan tiga modalitas pengobatan diantaranya bedah, kemoterapi, dan radioterapi. Dengan menggabungkan ketiga pengobatan ini maka hasil yang diperoleh akan lebih memuaskan, sedangkan prognosis dari pasien sendiri sangat ditentukan stadium yang dideritan dan kepatuhannya dalam menjalani pengobatan kanker pankreas itu sendiri.

Penanganan kasus tumor pankreas bertujuan menjamin kelancaran aliran empedu ke duodenum dengan menghilangkan sumbatan dengan cara pembedahan seperti, pengangkatan batu, reseksi tumor, atau tindakan endoskop laparoskopi atau laparotomi eksplorasi terutama pada kasus yang dicurigai sebagai biliary atresia. Bila penyebab sumbatan tidak dapat diatasi maka aliran empedu dapat dialihkan dengan drainase eksterna atau drainase interna dapat dilakukan dengan jalan membuat pintasan biliodigestive atau bypass, misalnya kolesisto-jejunosomi, kolesistektomi-jejunosomi, hepatico-jejunosomi. Pada kasus ikterus obstruktif kausa hepatitis, sebaiknya diobati secara konservatif dan berupaya agar kerusakan sel hati masih bersifat reversible.

Simpulan Dan Saran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar berusia >50 tahun sebanyak 30 orang. Untuk jenis kelamin pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar berjenis kelamin laki-laki sebanyak 23 orang. Untuk kadar bilirubin direct pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar tidak normal sebanyak 37 orang. Untuk kadar bilirubin total pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar tidak normal sebanyak 39 orang. Untuk pemeriksaan penunjang pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebagian besar menggunakan USG sebanyak 28 orang. Dan untuk tindakan operasi pasien yang terdiagnosa ikterus obstruktif pada penderita tumor pankreas sebanyak 28 orang. Oleh karena itu, diharapkan hasil penelitian ini mampu memberikan informasi dan ilmu pengetahuan bagi masyarakat, sehingga dapat menekan timbulnya penyakit Ikterus Obstruktif yang disebabkan oleh Tumor Pankreas.

Daftar Rujukan

- Auliya. (2015). Karakteristik Penderita Kanker Pankreas di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2009 -2013. Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
- Burleigh BA, Favre DS. (2008) Molecular Mechanismof Parasite Invasion. USA: Springer Science; p.192.
- Cascinu, S., Catalano, V., Cordella, L., Labianca, R., Giordani, P., Baldelli, A. M., ... & Catalano, G. (2002). Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20(16), 3478-3483.
- Darmawan, G., & Simadibrata, M. (2011). Pancreatic Cancer: Review of Etiology, Clinical Features, Diagnostic Procedures, Treatment and Mesothelin Role. *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 12(1), 44-49.
- Gerba, C. P. (2009). The role of water and water testing in produce safety. *Microbial safety of fresh produce*, 129-142.
- Inoue, M., Tajima, K., Takezaki, T., Hamajima, N., Hirose, K., Ito, H., & Tominaga, S. (2003). Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *International journal of epidemiology*, 32(2), 257-262.
- Irmayanti, H. (2018, August). Employee Recruitment with Fuzzy Tsukamoto Algorithm. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 407, No. 1, p. 012162). IOP Publishing.
- Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2006). Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 20(2), 197-209.
- Oddsottir, B. P., Over, W. K., & Tønberg, I. S. (2007). *U.S. Patent Application No. 29/242,355*.
- Oktarina, A. B., Rasyad, S. B., & Safyudin, S. (2015). Karakteristik Penderita Kanker Pankreas di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2009-2013. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 47(1), 22-30.
- Rehatta, N. M. (2005). Pengaruh Pendekatan Psikologis Pra Bedah Terhadap Toleransi Nyeri dan Respons Ketahanan Immunologik Pasca Bedah. *Universitas Airlangga*. Retrieved from <http://adln.lib.unair.ac.id/go.php>.
- Simadibrata, M., & Syam, A. F. (2011). Buku ajar gastroenterologi. *Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 1st ed. Jakarta Pusat: Interna Publishing*, 55-65.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., & Setiati, S. (2009). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V. *Jakarta: Interna Publishing*, 310, 1973-1982.
- Wong, L. Donna. (2009). Buku Ajar Keperawatan Pediatrik. Vol. 1. Edisi 6. . Jakarta:EGC.
- World Health Organization, & Research for International Tobacco Control. (2008). *WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package*. World Health Organization.
- Oktarina, A. B., Rasyad, S. B., & Safyudin, S. (2015). Karakteristik Penderita Kanker Pankreas di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2009-2013. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 47(1), 22-30.