

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Perforasi ulkus peptikum merupakan indikasi operasi kegawatdaruratan lambung yang paling sering dan sering dihubungkan dengan komplikasi yang berpotensi mengancam nyawa. Perforasi terjadi pada sekitar 2-10% kejadian ulkus peptikum (Behrman, 2005). Mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan oleh perforasi ulkus peptikum ini sangatlah penting, dimana proporsi resiko mortalitas dilaporkan sebesar 20-50% di beberapa penelitian yang berbasis populasi (Christensen, dkk., 2007; Lohsiriwat, dkk., 2009; Lau, dkk., 2011; Thorsen, dkk., 2011; Bae, dkk., 2012; Møller, dkk., 2012). Perforasi itu sendiri merupakan penyebab kematian pada 70% pasien dengan ulkus peptikum dan resiko mortalitas akibat penyakit ini meningkat 10 kali lipat dibanding penyakit akut abdomen yang lain seperti apendisitis akut dan kolesistitis akut (Bertleff dan Lange, 2010; Søreide, dkk., 2014; Menekse, dkk., 2015).

Beberapa sistim skoring yang dikembangkan untuk memprediksi hasil akhir telah dilaporkan dalam berbagai penelitian, akan tetapi tidak satupun dari sistim skoring tersebut mampu menunjukkan superioritas satu dengan yang lain (Thorsen, dkk., 2013). Tujuan diadakannya sistim skoring ini adalah untuk memfasilitasi penatalaksanaan secara adekuat pasien dengan perforasi ulkus peptikum serta menurunkan angka mortalitas dan morbiditas (Boey, dkk., 1987; Lee, dkk., 2001; Mishra, dkk., 2003; Rix dan Bates, 2007; Lohsiriwat, dkk.,

2009). Lebih lanjut, identifikasi pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang beresiko tinggi terjadinya perburukan kondisi setelah pembedahan adalah penting untuk pengambilan keputusan secara klinis. Identifikasi awal dan akurat pasien yang beresiko tinggi dapat membantu stratifikasi tingkat resiko dan sangat berguna di triase, seperti waktu dan lama stabilisasi fungsi respirasi dan sirkulasi preoperatif, perawatan di unit intensif (ICU) pasca operasi serta tingkat dan lama observasi (Lohsiriwat, dkk., 2009; Møller, dkk., 2012).

Sistim skoring yang paling dikenal untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum adalah skor Boey (Boey, dkk., 1987). Skor Boey ini sering dipakai oleh karena kesederhanaannya dan nilai prediksi yang tinggi untuk mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum (Lohsiriwat, dkk., 2009). Akan tetapi, akurasi skor ini untuk memprediksi morbiditas masih dipertanyakan (Lee, dkk., 2001; Lohsiriwat, dkk., 2009). Møller, dkk. (2012) memperkenalkan untuk pertama kalinya sistim skoring PULP (*Peptic Ulcer Perforation*) yang ditujukan secara spesifik untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang dioperasi. Skor PULP terlihat lebih akurat, akan tetapi lebih kompleks dan belum divalidasi selain metode kohort (Møller, dkk., 2012; Thorsen, dkk., 2014).

Di Indonesia sendiri, terdapat kecenderungan masyarakat untuk menggunakan obat tradisional dan tanaman obat (jamu). Obat-obatan ini dipilih oleh masyarakat terutama menengah ke bawah oleh karena terdapat pendapat bahwa obat tradisional relatif lebih aman dibanding dengan obat berbahan dasar kimia/sintetis. Akan tetapi, pada kenyataannya banyak obat tradisional ini telah

ditambahkan dengan bahan kimia dan obat lain kedalamnya sehingga memiliki efek samping bagi penggunanya. Berdasarkan hasil pengawasan obat tradisional melalui sampling dan pengujian laboratorium tahun 2007, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) menyatakan sebanyak 54 macam produk obat tradisional telah dicampur dengan bahan kimia dan obat keras seperti Metampiron, Sibutramin Hidroklorida, Sildenafil Sitrat, Siproheptadin, Fenilbutazon, Asam Mefenamat, Prednison, Teofilin dan Parasetamol. Banureah, 2009 melaporkan bahwa dari 10 jenis jamu yang diteliti, semuanya mengandung obat Metampiron yang dikonsumsi secara berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama.

Berdasarkan data-data tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai validasi diagnostik skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah, Denpasar. Karena sejauh yang peneliti ketahui, skor ini belum pernah diterapkan di Indonesia. Dengan perbedaan kelompok populasi umur penderita perforasi ulkus peptikum, perbedaan latar sosio-ekonomi, pemahaman tentang kesehatan khususnya ulkus peptikum dan penggunaan jamu atau obat tradisional, hal ini dapat memberikan perbedaan dalam resiko terjadinya mortalitas pasca operasi. Hal tersebut diharapkan memberikan dampak yang positif terutama mengenai identifikasi awal dan memfasilitasi stratifikasi pasien yang beresiko tinggi, penanganan preoperatif yang adekuat dan pasca operasi yang memadai.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimana validasi diagnostik skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui validasi diagnostik skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui nilai “*cut off*” skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.
2. Mengetahui sensitivitas skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.
3. Mengetahui spesifisitas skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.
4. Mengetahui nilai prediksi skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.

5. Mengetahui akurasi skor PULP dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi di RSUP Sanglah – Denpasar.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Memberikan data dan menambah khasanah pengetahuan tentang hubungan dan peran skor PULP pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum. Hasil penelitian yang didapatkan juga dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian berikutnya mengenai tingkat morbiditas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum yang di operasi.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

1. Dapat dipergunakan sebagai alat untuk identifikasi awal dan stratifikasi pasien yang beresiko tinggi akan terjadinya perburukan klinis pasca operasi.
2. Dapat dipergunakan sebagai modalitas pertimbangan penatalaksanaan yang lebih adekuat terutama penanganan preoperatif dan pasca operasi, seperti perawatan secara intensif di unit intensif (ICU).

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit ulkus peptikum tetap menjadi salah satu penyakit yang paling umum dari saluran pencernaan. Penyakit ini dianggap sebagai perubahan fungsional dari mukosa oleh karena faktor agresif intraluminal dan defek dalam mekanisme pertahanan endogen yang mempengaruhi mukosa sampai ke lapisan muskularis. Angka insiden tahunan untuk penyakit ini berkisar antara 0,1% hingga 0,3% di negara barat (de Sousa Almeida, dkk., 2016). Terdapat dua faktor pencetus utama yang telah diketahui, antara lain infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) (Metzger, dkk., 2001; Ramakrishnan dan Salinas, 2007; Di Saverio, dkk., 2014; Agarwal, dkk., 2015). Insiden penyakit ini terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia, baik itu ulkus lambung maupun duodenum. Meskipun berabad-abad penelitian telah dilakukan, penyakit ini masih mengganggu banyak orang terutama di negara dunia ketiga, dan dapat mengakibatkan komplikasi yang lebih serius bahkan kematian (Thorsen, dkk., 2013; Søreide, dkk., 2014).

Komplikasi yang paling sering dari ulkus peptikum, antara lain perdarahan, perforasi dan obstruksi *gastric outlet* (Malfertheiner, dkk., 2009; Milosavljevic, dkk., 2011; Lau, dkk., 2013). Perforasi ulkus peptikum terjadi berkisar antara 2-10% (Behrman, 2005; Agarwal, dkk., 2015) dan merupakan kondisi darurat bedah dan dikaitkan dengan kematian jangka pendek pada 30% pasien dan morbiditas mencapai 50% (Møller, dkk., 2011; Soreide, dkk., 2015).

Hasil pembedahan pada pasien yang mengalami komplikasi perforasi dilaporkan bervariasi di berbagai rumah sakit (Kocer, dkk., 2007). Secara keseluruhan, prevalensi penyakit ulkus peptikum telah menurun pada beberapa dekade terakhir, akan tetapi keadaan ini belum diikuti dengan penurunan serupa dalam hal komplikasi (Soreide, dkk., 2014).

## **2.1 Epidemiologi**

Komplikasi penyakit ulkus peptikum mencakup perforasi, perdarahan dan obstruksi (Malfertheiner, dkk., 2009; Milosavljevic, dkk., 2011; Lau, dkk., 2013). Meskipun perforasi merupakan komplikasi kedua yang terbanyak setelah perdarahan (rasio 1:6), ini merupakan indikasi yang paling umum dilakukannya pembedahan darurat pada penyakit ulkus peptikum (Wang, dkk., 2010; Lau, dkk., 2011). Pada tahun 2006, lebih dari 150000 pasien dirawat di rumah sakit di Amerika oleh karena komplikasi penyakit ini. Meskipun secara keseluruhan frekuensi perforasi ( $n=14500$  (9%)) tujuh kali lebih rendah dibanding perdarahan, sebanyak 37% kematian disebabkan oleh perforasi ini (Wang, dkk., 2010). Berdasarkan data dari negara Amerika, lebih dari satu di setiap sepuluh penerimaan rawat inap rumah sakit untuk perforasi ini mengarah ke kematian. Perforasi ulkus peptikum mempunyai lima kali angka kematian lebih tinggi dari perdarahan ulkus, dan merupakan satu-satunya kontributor yang paling penting pada kematian pasien yang dirawat di Amerika antara tahun 2003 dan 2006 (Wang, dkk., 2010). Diperkirakan sekitar 500000 orang menderita penyakit ulkus peptikum di Amerika Serikat setiap tahun. Tujuh puluh persen (70%) dari pasien tersebut berusia antara 25 dan 64 tahun. Hal ini yang membuat biaya perawatan

tahunan untuk penyakit ini semakin besar, yaitu sekitar \$10 miliar (Ramakrishnan dan Salinas, 2007).

Beberapa penelitian melaporkan angka insiden perforasi ulkus peptikum yang menetap selama tahun 1980-1990, akan tetapi penelitian dari Swedia, Spanyol dan Amerika di tahun 1990 dan awal tahun 2000 tercatat penurunan angka insiden baik perdarahan dan perforasi (Hermansson, dkk., 2009; Bashinskaya, dkk., 2011; Lanas, dkk., 2011). Angka mortalitas perforasi ulkus peptikum di negara Eropa cukup stabil selama tiga sampai empat dekade terakhir (Sonnenberg, 2007) meskipun terdapat kemajuan dalam perawatan perioperatif, tehnik pencitraan dan penatalaksanaan pembedahan (Thorsen, dkk., 2011).

Epidemiologi penyakit ulkus peptikum telah berubah secara keseluruhan dalam 50 tahun terakhir, diawali dengan perubahan perkembangan sosio-ekonomi di negara berpenghasilan tinggi, diikuti identifikasi dan pengobatan *H. Pylori* sebagai agen penyebab, dan terakhir penemuan obat *proton-pump inhibitor* (PPI) sejak tahun 1989 sampai sekarang. Di negara-negara berpenghasilan rendah sampai menengah selama periode ini, rerata umur saat terdiagnosis meningkat lebih dari dua dekade (dari pertengahan usia 30-40 sampai usia 60 dan lebih tua), distribusi jenis kelamin juga berubah (dari rasio laki-laki:perempuan 4-5:1 sampai mendekati rasio 1:1), dan perubahan lokasi ulkus yang dominan (lambung lebih banyak dari duodenum) (Kang, dkk., 2006; Lassen, dkk., 2006; Thorsen, dkk., 2013; Wysocki, dkk., 2011). Berkaitan dengan lokasi perforasi, dinding anterior duodenum merupakan yang terbanyak (60%) meskipun hal ini dapat terjadi juga di antrum (20%) dan kurvatura minor lambung (20%). Ulkus duodenum lebih



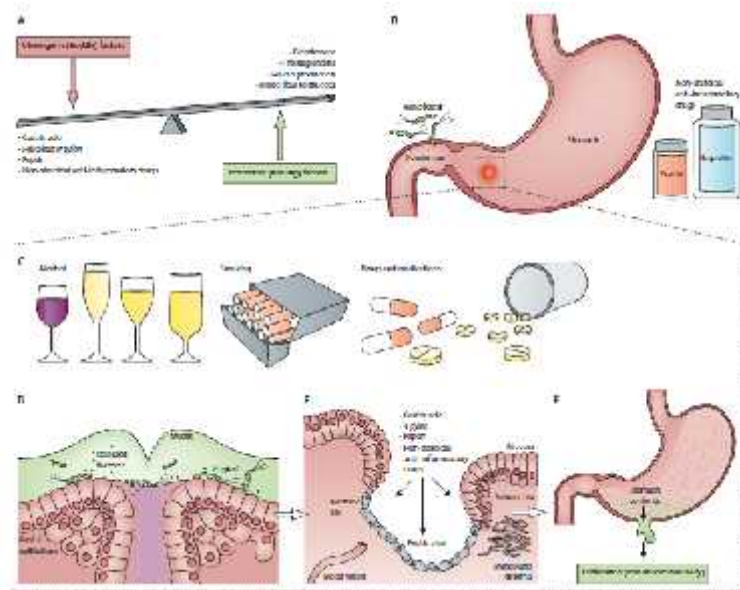
sering dijumpai di populasi barat, sedangkan perforasi lambung sering terjadi di negara-negara oriental terutama Jepang (Bertleff dan Lange, 2010). Di Korea, angka insiden perforasi ulkus peptikum sebesar 4,4 per 100000 orang, dimana laki-laki memiliki angka insiden 6 kali lebih tinggi dibanding perempuan. Angka insiden ini meningkat seiring dengan bertambahnya usia, terutama perempuan usia diatas 50 tahun. Angka kematian 30 hari pada perempuan dilaporkan sebesar 10% dan laki-laki sebesar 2%, dan mencapai 20% pada pasien usia lebih dari 80 tahun (Bae, dkk., 2012).

Terdapat perbedaan geografis mengenai penyebab dan variasi faktor resiko untuk perforasi ulkus peptikum. Perbedaan secara regional juga terjadi di Eropa, seperti Turki dan Belarusia, yang menggambarkan variasi perkembangan sosio-ekonomi, prevalensi *H. Pylori* dan kebiasaan merokok yang mempengaruhi kejadian perforasi ulkus peptikum ( Güzel, dkk., 2014; Lobankov., 2006). Sedangkan gambaran penyakit ulkus peptikum di negara berpenghasilan rendah dan menengah yang memiliki angka insiden beberapa kali lipat lebih tinggi dari negara berpenghasilan tinggi mempunyai distribusi pola yang sama di negara berkembang selama pertengahan abad ke-20. Sebagai contoh, penelitian berbasis kohort di Nigeria, Kenya, Ethiopia, Tanzania dan Ghana melaporkan angka kejadian penyakit ukus peptikum pada laki-laki sebesar enam hingga 13 kali lebih tinggi dibanding perempuan, usia median berkisar 40 tahun dan lokasi yang dominan adalah di duodenum (90%) (Etonyeaku, dkk., 2013; Dakubo, dkk., 2009; Ohene-Yeboah, dkk., 2006; Asefa, dkk., 2012; Chalya, dkk., 2011). Pola yang serupa juga dilaporkan dari negara di Timur Tengah dan Arab serta sebagian Asia

Selatan (Bin-Taleb, dkk., 2008; Kamani, dkk., 2010; Arveen, dkk., 2009; Surapaneni, dkk., 2013) .

## **2.2 Patogenesis**

Gambar 2.1 memperlihatkan mekanisme dan faktor yang berpengaruh dalam pathogenesis perforasi ulkus peptikum. Patogenesis penyakit ulkus peptikum merupakan suatu proses kompleks dan multi-faktorial yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor perusak (asam hidroklorat, pepsin, etanol, asam empedu, obat-obatan, infeksi bakteri *H. pylori*) dan faktor pelindung (lapisan mukus bikarbonat, prostaglandin, aliran darah dan perbaikan selular) (Malfertheiner, dkk. 2009; Davenport. 1967). Beberapa tahun terakhir ini, infeksi bakteri *H. pylori* dan penggunaan OAINS jangka panjang merupakan dua penyebab terjadinya ulkus peptikum. *H. pylori* menunjukkan prevalensi yang bervariasi (0-90%) pada perforasi ulkus, serta ulkus dapat juga terjadi tanpa adanya infeksi *H. pylori* dan penggunaan OAINS. Disamping itu, faktor lingkungan dan pejamu berkontribusi di dalam pembentukan ulkus dengan cara meningkatkan sekresi asam lambung dan melemahkan tahanan mukosa. Merokok, riwayat alkohol berlebihan dan obat-obatan (terlepas penggunaan OAINS) tercatat sebagai penyebab yang sering dikemukakan, akan tetapi tidak satupun diidentifikasi sebagai agen pembentuk ulkus yang tersendiri. Stres emosional dan faktor psikososial juga seringkali merupakan faktor kontributor penting di dalam patogenesis ulkus peptikum (Rosenstock, dkk. 2003; Kato, dkk. 1992). Tabel 2.1. menampilkan klasifikasi penyebab ulkus peptikum.



Gambar 2.1. Mekanisme dan faktor-faktor yang berpengaruh dalam patogenesis perforasi ulkus peptikum (Søreide, dkk. 2015)

Tabel 2.1. Klasifikasi penyebab ulkus peptikum (Malfertheiner, dkk. 2009)

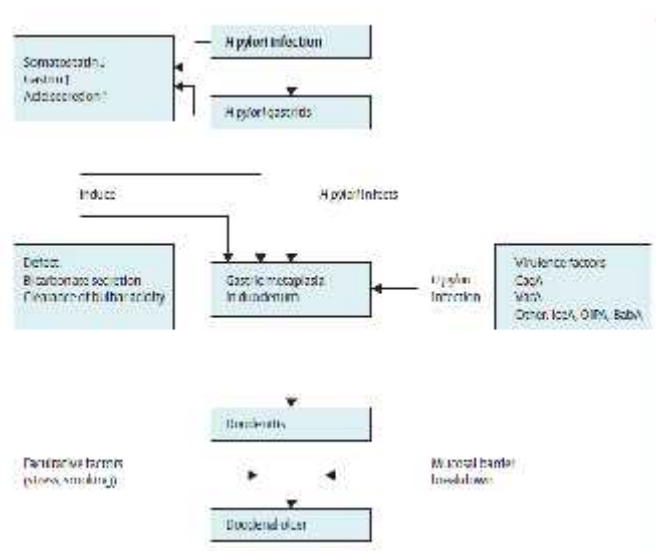
Panel 1: Aetiological classification of peptic ulcers	
•	Positive for <i>Helicobacter pylori</i> infection
•	Drug (i.e. non-steroidal anti-inflammatory drug [NSAID]) induced
•	<i>H. pylori</i> and NSAIDs positive
•	<i>H. pylori</i> and NSAIDs negative*
•	Acid hypersecretory state (i.e. Zollinger-Ellison syndrome)
•	Anastomosis ulcers after subtotal gastric resection
•	Tumours (i.e. cancer, lymphoma)
•	Rare specific causes
•	Crohn's disease of the stomach or duodenum
•	Eosinophilic gastroenteritis
•	Systemic mastocytosis
•	Radiation damage
•	Viral infection (e.g. cytomegalovirus or herpes simplex infection), in particular in immunocompromised patients
•	Colitis ulcerosa of stomach with <i>H. pylori</i>
•	Severe systemic disease
•	Cameron ulcer (gastric ulcer where a hiatus hernia passes through the diaphragmatic hiatus)
•	True idiopathic ulcer

\*Requires search for other specific causes.

### 2.2.1 Peran *Helicobacter pylori*

Penelitian epidemiologi memperlihatkan hubungan yang kuat antara infeksi *H. pylori* dengan ulkus lambung dan duodenum. Kuman ini

bertanggungjawab pada lebih dari 90% ulkus duodenum dan mencapai 80% ulkus lambung. Lebih dari 50% populasi dunia menderita infeksi *H. pylori* kronik pada mukosa lambung, akan tetapi hanya 5-10% yang berkembang menjadi ulkus (Malfertheiner, dkk. 2009). Beberapa faktor yang menentukan berkembangnya penyakit ini antara lain perubahan pola histologis gastritis, perubahan homeostasis hormon lambung dan sekresi asam, metaplasia lambung di duodenum, interaksi *H. pylori* dengan penahan (*barrier*) mukosa dan imunopatogenesis, *strain* ulserogenik serta faktor genetik (Gambar 2.2) (Malfertheiner, dkk. 2009).



Gambar 2.2. Patogenesis ulkus duodenum yang disebabkan oleh *H. Pylori* (Malfertheiner, dkk., 2009)

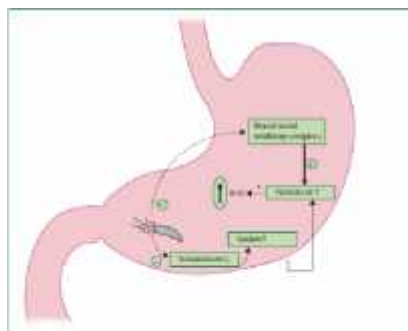
*H. pylori* mengkolonisasi seluruh permukaan epitel lambung, mulai dari antrum prepiloric sampai kardia lambung (Sipponen, 1992; Malfertheiner, dkk., 2009). Pada pasien dengan ulkus duodenum, densitas infeksi dan beratnya inflamasi yang paling besar terjadi di bagian antrum distal. Setelah eradikasi *H. pylori*, perubahan mukosa lambung biasanya bersifat *reversible*. Pada ulkus

lambung, inflamasi yang terjadi mempengaruhi mukosa *corpus* dan antrum dengan derajat yang sama, meskipun hal ini bervariasi tergantung dari lokasi ulkus (Schultze, dkk. 1998). Tidak seperti ulkus duodenum, sekresi asam pada ulkus lambung dapat menurun karena terlibatnya mukosa *corpus* penghasil asam. Akan tetapi, produksi asam dapat selalu dipertahankan dalam jumlah yang seimbang (Malfertheiner, dkk. 2009).

Pada pasien dengan ulkus duodenum terjadi peningkatan hasil asam lambung basal dan terstimulasi. Hal ini terjadi pada gastritis *H. pylori* non-atrofik di *antrum-predominant*. Oleh karena itu, pasien dengan ulkus duodenum dan infeksi *H. pylori* lebih banyak memproduksi asam dibanding penderita yang menderita infeksi tanpa adanya ulkus. Penemuan ini dihubungkan dengan respon asam yang terganggu terhadap gastrin di penderita yang terinfeksi tanpa adanya ulkus, yang mungkin disebabkan oleh beratnya inflamasi pada mukosa penghasil asam (Gillen, dkk. 1998). Pada penderita ini juga memiliki sel parietal penghasil asam lebih banyak dan memproduksi asam lebih banyak dalam menanggapi rangsangan gastrin maksimal dibanding penderita tanpa adanya ulkus (Gillen, dkk. 1998). Kunci penting dalam menentukan pola berkembangnya gastritis *H. pylori* dan terjadinya ulkus duodenum adalah status penghasil asam premorbid. Hal ini terbukti dengan penurunan sekresi asam lambung oleh obat *proton-pump inhibitor* (PPI) yang menyebabkan meningkatnya intensitas inflamasi mukosa penghasil asam pada penderita yang terinfeksi *H. pylori* (Kuipers, dkk.1995). Kapasitas sekresi asam yang tinggi inilah yang menjadi terbentuknya gastritis dan pada akhirnya ulkus duodenum (Malfertheiner, dkk. 2009).

Infeksi *H. pylori* mengganggu pengaturan *negative feedback* dari pelepasan gastrin dan sekresi asam. pH rendah dari antrum merangsang pelepasan somatostatin sel D pada kelenjar antrum. Somatostatin ini mendesak kontrol penghambatan parakrin dari pelepasan gastrin melalui sel G terdekat. *H. pylori* mempunyai aktivitas urease yang tinggi dalam menghasilkan amonium yang bertujuan melindungi dirinya dalam menghadapi lingkungan tinggi asam. Produksi amonium alkalin pada permukaan epitel dan kelenjar di antrum oleh bakteri ini mencegah sel D kelenjar merasakan tingkat keasaman yang sebenarnya. Hal ini yang mengakibatkan pelepasan somatostatin yang terganggu dan meningkatnya gastrin, yang pada akhirnya meningkatnya sekresi asam berlebih. Efek trofik dari hipergastrinemia ini juga menyebabkan hyperplasia sel *enterochromaffin-like* dan sel parietal penghasil asam (Malfertheiner, dkk. 2009).

Jalur neural juga terkena oleh *H. pylori* yang berupa kerusakan fungsional koneksi neural fundus-antrum yang memproduksi asam. Terganggunya penghambat kontrol neural karena hipergastrinemia membuat peningkatan sekresi asam pada penderita ulkus duodenum. Resolusi hipergastrinemia setelah eradikasi *H. pylori* pada penderita ini terjadi lebih cepat dibanding resolusi hipersekresi asam (Malfertheiner, dkk. 2009).



Gambar 2.3. Sekresi asam lambung pada penderita ulkus peptikum dengan kolonisasi *H. Pylori* (Malfertheiner, dkk. 2009)

Hipersekresi asam lambung pada duodenum menyebabkan terjadinya metaplasia di bulbus duodenum. Metaplasia ini merupakan prasyarat kolonisasi *H. pylori* di epitel duodenum. Setelah proses kolonisasi, mukosa duodenum yang terinflamasi menjadi lebih rentan terhadap serangan asam dan ulserasi. Eradikasi *H. pylori* tidak serta merta merubah prevalensi dan luasnya metaplasia lambung, akan tetapi resiko ulkus berulang ditiadakan (Malfertheiner, dkk., 2009).

*H. pylori* menyebabkan respon inflamasi mukosa lambung serta menginduksi sitokin yang berasal dari epitel, terutama interleukin (IL) 8 dan 1 . Masuknya netrofil dan makrofag ke dalam mukosa lambung yang disertai dengan pelepasan enzim lisosom, leukotrien dan spesies oksigen reaktif mengganggu pertahanan mukosa dan mendorong proses imunopatogenesis dari pembentukan ulkus. Antigen bakterial mengaktivasi limfosit T dan B, serta sitokin proinflamasi mengatur respon imun lokal dan sistemik yang selanjutnya melepas sitokin lain (IL 1,2,6,10 dan *tumor necrosis factor* (TNF) ) dan antibodi. Respon sel T sangatlah penting, dengan kerusakan mukosa yang terjadi akibat respon *T-helper-1-predominant* dan sebaliknya respon sel T pengatur yang tinggi ditambah dengan pelepasan IL 10 mempunyai efek proteksi. Hasil dari kejadian imunopatogenesis ini, sejumlah faktor tambahan pembentukan ulkus dilepaskan, termasuk faktor pengaktivasi trombosit dan komponen jalur komplemen (Malfertheiner, dkk., 2009)

*H. pylori* yang diisolasi dari penderita ulkus memiliki tingkat virulensi yang tinggi. Fitur yang termasuk antara lain tingkat perekat yang kuat dan peningkatan produksi enzim beracun. Jenis bakteri yang didapat dari penderita ulkus mampu memproduksi sejumlah urease yang lebih tinggi dibanding yang tanpa ulkus. Urease mengkatalis produksi ammonium, dimana dalam konsentrasi tinggi diikuti dengan pembentukan kompleks beracun seperti  $\text{HN}_4\text{Cl}$ . Fosfolipase A dan C dari bakteri ini mengganggu lapisan fosfolipase yang kaya lemak di mukosa yang menjaga hidrofobisitas mukosa dan integritas penahan epitel lambung ( Malfertheirner, dkk., 2009).

Genotip *H. pylori* yang spesifik sering dihubungkan dengan morbiditas yang berat. Genotip yang paling sering pada penderita ulkus adalah positif VacA dan positif cagA. *Vacuolating cytotoxin* (VacA) yang berasal dari *H. pylori* merupakan sebuah protein 87-kDa, menyebabkan degenerasi vakuolar pada preparat sel lambung yang dikultur dan ulkus lambung pada hewan percobaan. Meskipun terdapat pada semua jenis *H. pylori*, gen VacA diekspresi sebanyak 60% tergantung dari bentuk alelnya. *Cytotoxin-associated gene A* (CagA) yang terbatas hanya pada jenis *H. pylori* penghasil sitotoksin dan terdapat di pulau gen 31, ditegaskan sebagai pulau patogenisitas CagA. CagA ini mengkodekan sebanyak 120-160 kDa protein imunodominan yang merupakan petanda meningkatnya tingkat virulensi dan memperbesar respon inflamasi lokal (Malfertheirner, dkk., 2009; Yamaoka, dkk. 2002).

Predisposisi genetik terjangkitnya *H. pylori* ditunjukkan pada orang kembar, dimana terdapat peningkatan afinitas di monozigot dibanding dizigot.



Hasil dari penelitian awal dilaporkan bahwa orang dengan golongan darah O membawa resiko yang lebih tinggi terjadinya ulkus dibanding dengan golongan darah yang lain. Perlekatan *H. pylori* ke mukosa lambung meningkat pada penderita dengan antigen Lewis B yang positif yang diekspresikan dalam darah dan sel epitel lambung. Antigen Lewis B ini merupakan reseptor untuk *H. pylori* dan hanya ditemukan di epitel lambung. Patogenesis penting ini masih kontroversi, dimana sekelompok orang mempercayai bahwa adanya antigen ini berkontribusi pada kerusakan mukosa yang lebih berat, sedangkan yang lain berpendapat bahwa perlekatan *H. pylori* dengan antigen ini dapat membantu mengeliminasi *H. pylori* dengan cara dilepaskannya permukaan sel epitel lambung yang membawa bakteri. Beberapa faktor yang mempromosi pembentukan ulkus diperkenalkan seperti polimorfisme NOD1, sedangkan polimorfisme IL 1 dan polimorfisme gen TLR4 mempunyai hubungan negatif dengan ulkus duodenum. Grup penelitian yang berasal dari Jepang melaporkan bahwa penderita dengan HLA tipe DQA 1301 memiliki prevalensi yang tinggi terhadap ulkus ini dan polimorfisme IL 8-251A/T meningkatkan resiko ulkus lambung dan keganasan lambung (Malfertheiner, dkk., 2009; Hofner, dkk. 2007; Chakravorty, dkk. 2006).

Interaksi pejamu dengan *H. pylori* dalam terjadinya ulkus bersifat sangat kompleks dan diperparah oleh faktor resiko lingkungan. Komponen imunopatogenesis dan sekresi asam sangat berpengaruh dalam pathogenesis ulkus duodenum, sedangkan respon imunopatogenesis pada ulkus lambung ini bukanlah yang dominan. Eradikasi *H. pylori* dapat menyembuhkan baik ulkus lambung dan

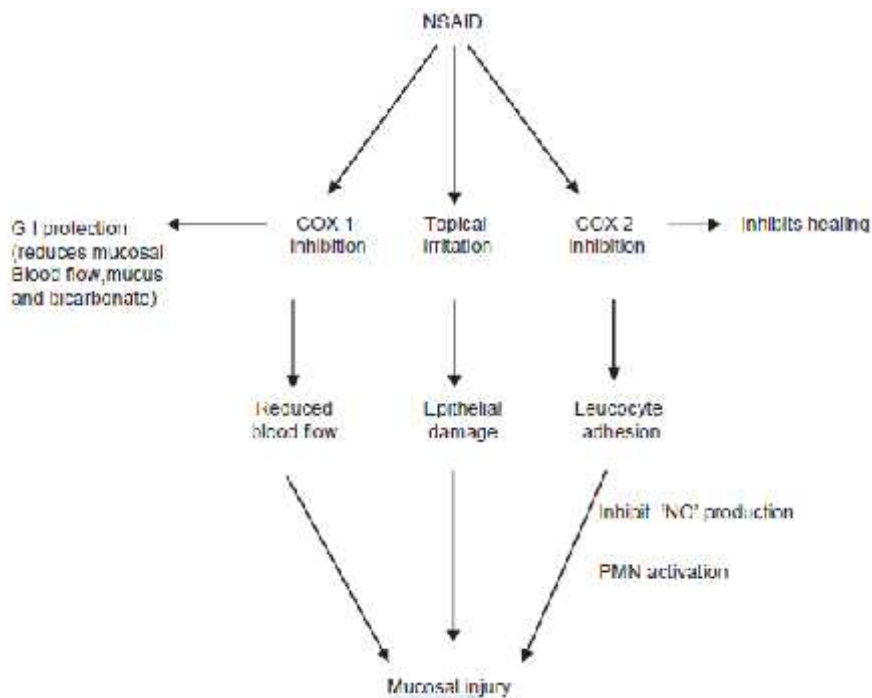
duodenum serta mencegah kekambuhan. Sebagai tambahan, pemberian antibiotik yang diberikan bersamaan dengan obat pensupresi asam dapat mempercepat penyembuhan. Eradikasi juga mencegah terulangnya perdarahan ulkus dibanding jika hanya diberikan obat penghambat asam. Di lain pihak obat-obatan anti inflamasi nonsteroid (OAINS) dapat menyebabkan kerusakan mukosa duodenum dan mempromosi metaplasia yang berperan sebagai nidus untuk proliferasi *H. pylori* (Malfertheirner, dkk., 2009; Sipponen, 1992).

### **2.2.2 Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS)**

Obat anti inflamasi nonsteroid tetap merupakan penyebab penting terjadinya ulkus peptikum. Obat-obatan ini sangat mudah dijumpai dan sering dikonsumsi oleh populasi lanjut usia yang memiliki resiko tinggi. Faktor resiko lain terjadinya ulkus terkait OAINS antara lain dosis tinggi atau konsumsi OAINS multiple, komorbid penyakit, adanya riwayat perdarahan ulkus sebelumnya, terapi bersamaan dengan kortikosteroid atau antikoagulan, serta infeksi *H. pylori* berulang. Efek toksik OAINS terhadap saluran cerna berhubungan dengan supresi prostaglandin lambung. Penurunan prostaglandin ini berakibat menurunnya mukus epitel, sekresi bikarbonat, perfusi mukosa, proliferasi epitel dan akhirnya resistensi mukosa terhadap injuri. Resiko komplikasi ulkus yang mengancam nyawa pada penggunaan OAINS jangka panjang berkisar 1% sampai 4% (Behrman, 2005).

Prostaglandin memiliki peran penting dalam integritas mukosa. Penghambatan terhadap siklo-oksigenase (COX-1 dan COX-2), dalam hal ini

terutama COX-2 dapat menyebabkan ulkus lambung. Penelitian hewan percobaan menunjukkan adanya netrofil pada mikrosirkulasi lambung memainkan peranan penting dalam inisiasi kerusakan akibat OAINS. Adanya netrofil ini merusak mukosa dengan cara melepaskan oksigen radikal bebas, keluarnya protease dan mengobstruksi aliran darah kapiler. Penghambatan terhadap netrofil ini mengurangi kerusakan mukosa akibat OAINS pada model hewan. Nitrit oksida (NO) dan hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) memiliki peran dalam menjaga integritas mukosa lambung. NO dan H<sub>2</sub>S meningkatkan aliran darah mukosa, merangsang sekresi mukus dan menghambat netrofil. Dalam hal ini, OAINS menghambat NO dan H<sub>2</sub>S (Phrabu dan Shivani, 2016).



Gambar 2.4. Cedera mukosa akibat OAINS (Phrabu dan Shivani, 2016)

Pengobatan terhadap ulkus yang disebabkan oleh OAINS ditekankan pada pentingnya supresi asam. Asam lambung memperhebat kerusakan akibat OAINS

dengan cara mengkonversi lesi mukosa superfisial menjadi kerusakan yang lebih dalam, mengganggu agregasi trombosit dan menghambat proses penyembuhan. Penderita yang mengkonsumsi OAINS memiliki resiko 4 kali lipat terjadinya komplikasi berupa perdarahan ulkus dibanding yang tidak mengkonsumsi obat tersebut (Phrabu dan Shivani, 2016; Malfertheirner, dkk., 2009) .

### **2.2.3 Hubungan *H. pylori* dan OAINS**

Terdapat data yang menunjukkan bahwa peningkatan *H. pylori* tidak berpengaruh pada, atau mengurangi resiko ulkus pada pengguna OAINS. Beberapa penelitian melaporkan infeksi *H. pylori* secara substansial meningkatkan resiko ulkus peptikum dan perdarahan ulkus pada pengguna OAINS. Huang, dkk. (2002) melaporkan resiko perdarahan ulkus meningkat 1,79 dengan infeksi *H. pylori*, 4,85 dengan penggunaan OAINS dan 6,13 dengan penggunaan OAINS bersamaan dengan infeksi *H. pylori*. Pada penderita yang memulai OAINS, eradikasi *H. pylori* menurunkan resiko terjadinya komplikasi ulkus. Dua penelitian sistematik lainnya menunjukkan bahwa eradikasi *H. pylori* lebih efektif dari plasebo dalam pencegahan primer ulkus peptikum pada pengguna OAINS yang teratur (RR 0,35; 95% CI 0,20-0,61). Sebagai tambahan, tidak terdapat perbedaan yang dilaporkan antara eradikasi *H. pylori* dan ko-terapi dengan PPI pada pencegahan primer ulkus pada pengguna OAINS yang teratur. Akan tetapi, eradikasi *H. pylori* saja tidak cukup mencegah perdarahan ulkus pada pengguna OAINS yang memiliki resiko gastrointestinal tinggi seperti adanya riwayat perdarahan ulkus (Malfertheirner, dkk., 2009; Behrman, dkk. 2005; Phrabu dan Shivani, 2016).

Penderita yang mengkonsumsi aspirin dosis rendah meningkatkan resiko perdarahan ulkus sebesar 2 sampai 3 kali dibanding bukan pengguna. Bahkan penderita dengan resiko gastrointestinal rendah yang memakai aspirin dosis rendah bukanlah tanpa resiko. Bukti yang berkembang menunjukkan aspirin dosis rendah tidak sama dengan OAINS non-aspirin di beberapa aspek. Pertama, data dari penelitian acak dalam skala besar menunjukkan ulkus endoskopik bukanlah prediktor yang bagus untuk perdarahan gastrointestinal atas oleh karena aspirin. Mekanisme anti trombosit dari aspirin dosis rendah diperkirakan lebih penting daripada efek ulserogenik dalam pemprovokasi perdarahan gastrointestinal atas. Kedua, peningkatan usia bukanlah sebagai faktor resiko terjadinya perdarahan gastrointestinal atas oleh karena aspirin dosis rendah. Ketiga, beberapa penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa infeksi *H. pylori* merupakan faktor resiko perdarahan ulkus pada pengguna aspirin dosis rendah (Phrabu dan Shivani, 2016). Malfertheiner, dkk. (2009) berpendapat bahwa aspirin dosis rendah dapat memprovokasi perdarahan yang berasal dari ulkus akibat *H. pylori*. Eradikasi *H. pylori* dapat menyembuhkan ulkus dan akhirnya mengurangi resiko perdarahan ulkus berulang dengan aspirin dosis rendah.

### **2.3 Sepsis dan *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT)**

Sepsis intra-abdominal adalah situasi yang paling menantang dalam pembedahan. Hal ini biasanya muncul sebagai peritonitis. Perforasi gastrointestinal disertai kebocoran isi makanan ke dalam kavitas peritoneum merupakan kegawatdaruratan bedah yang dapat mengancam nyawa. Mortalitas yang disebabkan oleh perforasi ini semakin meningkat apabila dihubungkan

dengan keterlambatan diagnosis dan penatalaksanaannya. Dilaporkan bahwa angka mortalitas dalam 30 hari meningkat 12 kali lipat setelah pembedahan abdomen darurat di Inggris, berkisar antara 3,6% dan 41,7%. Mortalitas yang rendah diperoleh apabila pembedahan dilakukan oleh para ahli, bersifat multi-disiplin dan penderita mendapat prioritas untuk perawatan di ICU setelah pembedahan. Faktor ahli bedah yang penting adalah dalam pengambilan keputusan penanganan pembedahan untuk kasus akut abdomen. Faktor penderita juga mempunyai nilai penting dimana kebanyakan penderita berusia lebih dari 65 tahun dan memiliki ko-morbiditas penyakit yang berat dan kompleks. Variasi inter-individu pola pelepasan mediator dan respon organ akhir memainkan peran penting dalam menentukan respon fisiologis terhadap sepsis. Kunci penting lain yang menentukan hasil akhir antara lain tingkat keparahan infeksi inisial, waktu dimulainya terapi dan adekuasi penanganan, status generalis penderita serta kemampuan penderita dalam menjalani proses ini (Weledji dan Cnicom, 2012).

Sepsis merupakan suatu proses yang kompleks, multi-faktorial serta berevolusi. Respon inflamasi sistemik terhadap infeksi seringkali dihubungkan dengan hipoperfusi dan diikuti oleh kerusakan jaringan serta kegagalan suatu organ (*multiple organ failure/MOF*). Oleh sebab itu, sekuele dari sepsis mencerminkan peningkatan keparahan respon sistemik terhadap infeksi dan bukan keparahan infeksi tersebut (Weledji dan Cnicom, 2012).

Terdapat keseimbangan antara respon yang berlebihan dan inadekuat terhadap kejadian infeksi. Beberapa pengeluaran mediator diperlukan untuk melawan infeksi, akan tetapi aktivasi yang berlangsung lama dan berlebih

diperkirakan berkontribusi terjadinya gagal organ multipel pada penderita dengan sepsis. Mortalitas dapat meningkat seiring dengan beratnya sindrom respon inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome/SIRS*). Mortalitas ini diikuti oleh kejadian bakteremia sebesar 5%, sepsis (infeksi + SIRS) sebesar 15%, syok septik (sepsis + hipotensi (tekanan darah sistolik < 90 mmHg)) sebesar 50%, sepsis berat sebesar 80% dan gagal organ multipel sebesar 90%. SIRS merupakan suatu respon sistemik yang bersifat masif yang ditandai dengan perubahan kaskade sitokin (TNF, IL 1, IL 6, IL 8), dan aktivasi dari sistem retikuloendotelial. Pada akhirnya hal ini akan menyebabkan keluarnya mediator inflamasi sekunder yang merusak sel. Mediator ini antara lain metabolit arakidonat (prostaglandin dan leukotrien), nitrit oksida (vasodilator), radikal oksigen bebas, faktor pengaktivasi trombosit yang mengakibatkan peningkatan deposisi trombosit, vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler dan aktivasi jalur koagulasi dengan hasil akhir disfungsi organ akhir karena pembentukan mikro trombus. Ketika tiga atau lebih sistem mengalami kegagalan maka mortalitas mencapai 80-100%, begitu juga apabila satu organ telah terkena maka akan diikuti oleh kegagalan organ lainnya. Hal ini menjadi sangat penting dalam membantu tiap sistem organ secara dini dan berkelanjutan agar tercegah dari efek samping yang lebih buruk (contoh: ventilasi, hemofiltrasi/hemodialisis, obat inotropik, transfusi darah) (Weledji dan Cnicom, 2012).

Kemampuan organ berbeda dalam menjaga perfusinya (autoregulasi) dan pengukuran berhubungan dengan gambaran tubuh secara total dibanding adekuatnya perfusi ke organ spesifik secara umum. Gagal ginjal merupakan suatu

hal yang umum dalam MOF dan seringkali diketahui dalam fase awal. Fungsi ginjal akan kembali apabila perfusi dan oksigenasi adekuat, dan sebelum mencapai keadaan ini, terapi ginjal sangat diperlukan. Organ tertentu seperti usus lebih rentan menghadapi kondisi hipovolemia dan hipoksia yang terjadi selanjutnya memperberat proses inflamasi oleh karena translokasi bakteri. Pendekatan yang diperlukan untuk kondisi ini adalah memastikan sirkulasi yang adekuat dan oksigenasi lebih besar dari normal, serta meminimalisir kejadian hipoksia. Pemeriksaan lain yang dibutuhkan adalah plasma laktat dan *base excess*, dimana nilai yang berlebih menunjukkan kejadian hipoksia jaringan (Weledji dan Ngowe. 2013).

Dalam kondisi nyata, kecil kemungkinan untuk mempraktekkan seluruh penanganan yang ideal sejak awal diagnosis sampai pembedahan. Upaya untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas sampai angka nol juga tidak mungkin. Hal ini dikarenakan oleh banyaknya variabel yang terlibat, baik dari penderita maupun penyakitnya itu sendiri. Perfusi jaringan yang tidak adekuat dan kondisi inflamasi persisten yang diakibatkan oleh infeksi merupakan faktor resiko yang utama dalam terjadinya gagal organ multipel. Menjawab hal ini, sangatlah logis apabila usaha penatalaksanaan inisial ditujukan secara langsung dan mengarah pada saat penanganan atau pencegahan secara dini (*early goal-directed therapy/EGDT*) (Weledji dan Ngowe, 2013).

Inisiasi pemberian antibiotik secara dini selama fase SIRS sangatlah penting dalam mencegah terjadinya sepsis dan syok septik. Mortalitas penderita dapat lebih rendah secara signifikan apabila antibiotik diberikan pada fase awal



penyakit. Pengambilan kultur untuk jamur dan organisme atipikal yang berkontribusi terjadinya sepsis juga sangat penting. Pemberian obat profilaksis yang diberikan terus-menerus dapat menyebabkan kondisi superinfeksi akibat jamur, *Pseudomonas* yang resisten terhadap antibiotik, *Enterococci* dan *Staphylococci*. Infeksi ini menyebabkan mortalitas meningkat dan kesulitan dalam penanganannya (Weledji dan Ngowe, 2013).

EGDT yang diberikan selama 6 jam pertama setelah syok diketahui telah menggantikan penggunaan komponen darah, dimana hal ini mengatasi masalah ekspansi volume ekstrasvaskuler dan retensi cairan akibat kristaloid serta membuat insidensi gagal organ yang rendah. Penggantian cairan yang hilang secara adekuat dan dimonitor di pengisian atrium kiri, *stroke volume* dan aliran aorta dapat menghindari komplikasi cairan yang kurang atau berlebih. Penderita yang kritis akibat syok septik yang mendapat resusitasi cairan kristaloid yang berakibat sindrom kompartemen abdomen mendapat manfaat yang berguna dari tindakan laparostomi (Weledji dan Ngowe, 2013).

Kontrol sumber didefinisikan sebagai sebuah tindakan atau rangkaian tindakan yang bertujuan untuk menghilangkan sumber infeksi. Tindakan ini mengontrol faktor yang mencetuskan infeksi yang masih berlangsung dan memperbaiki perburukan anatomis dan fungsi fisiologis ke arah normal. Kegagalan dalam mengontrol sumber infeksi sering terjadi pada penderita yang terlambat ditangani ( $> 24$  jam), tingkat keparahan penyakit yang tinggi (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* atau APACHE  $> 15$ ), lanjut usia

(> 70 tahun), banyaknya komorbiditas penyakit yang menyertai, status gizi yang jelek, dan tingginya keterlibatan peritoneum (Weledji dan Ngowe, 2013).

#### **2.4 Sistem Skoring**

Meskipun penatalaksanaan pembedahan, perawatan di ICU yang rumit dan canggih, antibiotik generasi terbaru dan pengetahuan patofisiologi yang lebih baik, angka mortalitas akibat peritonitis oleh perforasi saluran cerna masih sangat tinggi, khususnya perforasi ulkus peptikum. Hasil akhir dari infeksi abdomen tergantung dari interaksi yang kompleks berbagai faktor yang berbeda dan kesuksesan dalam menangani penyakit ini dipengaruhi oleh prosedur penanganan yang cepat dan terarah, identifikasi beratnya penyakit secara dini dan penilaian awal yang tepat serta mengetahui klasifikasi resiko dari tiap penderita. Evaluasi prognostik awal diperlukan untuk memilah penderita dengan resiko tinggi yang bertujuan untuk dilakukannya tindakan penatalaksanaan yang lebih agresif.

Beberapa masalah klinis yang sering dijumpai, antara lain terminologi dan definisi, penilaian tingkat keparahan penyakit, seleksi kasus, eksklusi penderita, faktor yang menyertai dan hasil akhir dapat diselesaikan dengan bantuan sistem skoring. Sistem skoring ini dapat digunakan sebagai prediktor prognostik dimana sistem ini dapat mengurangi masalah klinis yang bervariasi menjadi lebih mudah. Sistem skoring yang dipakai ahli bedah menentukan tingkat keparahan penyakit sangat penting dipahami oleh karena sistem ini dapat digunakan untuk memperbaiki efektivitas berbagai regimen pengobatan, memilih penatalaksanaan pembedahan secara lebih agresif untuk penderita yang termasuk dalam kelompok

resiko tinggi, menyediakan perawatan perioperatif yang lebih adekuat serta memberikan informasi kepada pihak keluarga dengan tujuan yang lebih obyektif. Identifikasi baik faktor prognostik dan tingkat keparahan penyakit yang menyediakan deskripsi obyektif kondisi penderita pada satu waktu yang spesifik seperti periode preoperatif dan postoperatif sangatlah membantu memperbaiki dan menambah pengetahuan terhadap masalah yang dihadapi (Davis, dkk., 2014).

Beberapa sistem skoring untuk memprediksi mortalitas dan morbiditas penderita dengan perforasi ulkus peptikum telah banyak dilaporkan, akan tetapi belum ada sistem skoring yang lebih superior. Yang paling banyak dikenal dan digunakan dalam memprediksi hasil akhir penderita dengan perforasi ulkus peptikum adalah skor Boey, dimana skor ini menilai mortalitas berdasarkan atas variabel adanya penyakit mayor, syok preoperatif dan perforasi yang terjadi lebih dari 24 jam. Pada penelitian yang dilaporkan oleh Boey, dkk. (1987), proporsi mortalitas yang terjadi selama perawatan di rumah sakit meningkat secara progresif dengan jumlah variabel prognostik, yaitu 0%, 10%, 45,5% dan 100% pada penderita tanpa variabel, satu, dua atau ketiga variabel. Adapun tingkat akurasi dalam memprediksi mortalitas sebesar 93,9% dan tidak ada kesalahan negatif palsu. Skor Boey ini kemudian di re-evaluasi dalam sejumlah penelitian kecil dan *single center*, tetapi baik Irvin (1989), Lee, dkk. (2001), Chandra dan Kumar (2009), Makela, dkk. (2002), Lohsiriwat, dkk. (2009), Buck, dkk. (2012) maupun Agarwal, dkk. (2015) tidak mampu menyamai hasil yang meyakinkan seperti penelitian Boey, dkk.

Skor Boey tidak mencakup faktor prognostik yang berhubungan dengan usia maupun penggunaan medikasi yang berpengaruh dalam penyakit ulkus peptikum. Hal inilah yang membuat skor Boey mempunyai tingkat akurasi yang rendah. Skor Boey juga mempunyai kelemahan lain, yaitu skor ini masih kasar oleh karena hanya menyertakan 3 parameter. Akan tetapi, skor Boey ini masih sering digunakan oleh karena kesederhanaannya (Møller, dkk., 2012).

Møller, dkk. (2012) membuat sistem skor baru yang dinamakan skor PULP (*Peptic Ulcer Perforation*), yaitu sebuah sistem skor yang khusus untuk perforasi ulkus peptikum dan memprediksi mortalitas selama 30 hari. Skor PULP ini terdiri atas usia > 65 tahun, penyakit keganasan yang aktif atau AIDS, sirosis hepatitis, penggunaan obat steroid, kondisi syok pre-operatif, kadar serum kreatinin > 130  $\mu$ M, waktu terjadinya perforasi sampai tiba di rumah sakit > 24 jam dan 4 level skor ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (dari skor 2 sampai 5). Skor 0-7 berhubungan dengan resiko rendah terhadap mortalitas ( 25%) dan skor 8-18 berhubungan dengan mortalitas yang tinggi (>25%). Tingkat akurasi skor PULP (AUC 0,83) dalam memprediksi mortalitas lebih baik daripada skor Boey (AUC 0,70) dan bahkan skor ASA (AUC 0,78). Akan tetapi, pada penelitian ini hanya menganalisa angka mortalitas dan bukan morbiditas pasca operasi lainnya. Thorsen, dkk. (2014) membandingkan skor ASA, Boey dan PULP dalam memprediksi mortalitas akibat perforasi ulkus peptikum dan mendapatkan hasil skor PULP mempunyai OR (*Odds Ratio*) 18,6, skor ASA dengan OR 11,6 dan skor Boey dengan OR 5. Baik skor ASA dan PULP memperoleh AUC 0,79, sedangkan skor Boey memperoleh AUC yang terkecil yaitu 0,75. Dalam

penelitian ini juga disebutkan bahwa hipoalbuminemia ( $< 37$  g/l) yang mempunyai OR 8,7 dan AUC 0,78 merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas.

Menekse, dkk. (2015) mengembangkan sistem skor baru yang disebut skor POMPP (*Practical scoring system of mortality in patients with perforated peptic ulcer*) dalam memprediksi mortalitas akibat perforasi ulkus peptikum serta membandingkannya dengan 3 sistem skor yang telah lama digunakan, antara lain skor ASA, Boey dan PULP. Skor ini hanya mempunyai 3 variabel, yaitu usia dan 2 parameter laboratorium (kadar BUN dan albumin) serta dibagi menjadi 4 grup. Mortalitas yang didapat berdasarkan grup dilaporkan meningkat secara progresif (0% pada grup 1; 7,1% pada grup 2; 34,4% pada grup 3 dan 88,9% pada grup 4). Spesifisitas, sensitivitas, rasio kemungkinan negatif dan positif skor POMPP lebih dari 1 didapatkan sebesar 89,2%; 82,6%; 0,19 dan 7,66. Nilai AUC skor ASA, Boey, PULP dan POMPP berturut-turut sebesar 0,914; 0,920; 0,955 dan 0,931. Akan tetapi penelitian ini dilakukan pada 227 penderita, sedangkan skor PULP dibangun dengan melakukan penelitian berdasarkan populasi besar dan dari data nasional ( $n = 2668$  penderita). Skor PULP tampaknya menunjukkan kemampuan terbaik dalam memprediksi terjadinya mortalitas, akan tetapi skor ini dinilai tidak praktis oleh karena kompleksitas variabel.

## **2.5. Faktor Resiko**

Beberapa penelitian menitikberatkan tentang faktor-faktor resiko terjadinya morbiditas dan mortalitas penyakit perforasi ulkus peptikum dengan hasil yang

bervariasi di negara barat dan asia (Thorsen, dkk., 2013; Kim, dkk., 2012; Bas, dkk., 2008). Mortalitas yang disebabkan akibat perforasi ulkus peptikum ini dipengaruhi oleh berbagai macam variable (Goudar, dkk., 2010). Møller, dkk. (2012) mengembangkan skor PULP yang bertujuan menilai mortalitas yang terjadi dalam 30 hari pasca operasi pada penyakit perforasi ulkus peptikum. Skor ini terdiri atas 8 variabel faktor resiko yang mempengaruhi mortalitas, yaitu usia > 65 tahun, penyakit keganasan yang aktif atau AIDS, sirosis hepatitis, penggunaan obat steroid, kondisi syok pre-operatif, kadar serum kreatinin > 130  $\mu$ M, waktu terjadinya perforasi sampai tiba di rumah sakit > 24 jam dan 4 level skor ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (dari skor 2 sampai 5). Skor 0-7 berhubungan dengan resiko rendah terhadap mortalitas ( 25%) dan skor 8-18 berhubungan dengan mortalitas yang tinggi (>25%).

### **2.5.1 Usia > 65 tahun**

Pada skor PULP terdapat variable usia > 65 tahun. Variabel ini mendapat nilai 3 dan merupakan salah satu faktor prognostik yang tertinggi selain skor ASA 3, komorbid berupa sirosis hepatitis dan peningkatan serum kreatinin. Arenal, dkk. (2003) menyebutkan dalam penelitiannya bahwa bertambahnya usia (dari kelompok umur 70-79 tahun dan lebih dari 80 tahun) tidak mempengaruhi mortalitas, morbiditas maupun lama rawat inap pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum. Namun penelitian ini menyatakan bahwa mortalitas pasien tersebut sangat dipengaruhi oleh skor ASA sebelum operasi, keterlambatan penanganan dari timbulnya gejala hingga dan kondisi ada tidaknya penyakit penyerta pasien (penyakit vaskular mesenterik yang rumit, atau keganasan saluran cerna stadium

lanjut). Boey, dkk. (1989) melaporkan bahwa usia lanjut bukan merupakan faktor resiko prognostik yang utama.

Penelitian yang dilakukan oleh Bae, dkk (2012) menyebutkan bahwa angka mortalitas pasien dengan perforasi ulkus peptikum meningkat dengan bertambahnya usia, dimana 1,05% untuk pasien kurang dari 60 tahun dan meningkat hingga 19,28% untuk pasien lebih dari 80 tahun (*crude OR* 22,5, 95% CI 13,92-36,31,  $P < 0,001$ ). Hal ini dikarenakan semakin bertambahnya usia maka lebih banyak komorbid yang dimiliki oleh penderita tersebut. Pada kesimpulan mereka menyatakan bahwa usia lebih dari 80 tahun memiliki resiko mortalitas 8,39 lebih tinggi dibanding usia kurang dari 60 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Bas, dkk. (2008) menyimpulkan bahwa usia ( $p < 0,006$ ) dan keterlambatan penanganan ( $p < 0,001$ ) berhubungan dengan morbiditas. Sedangkan angka mortalitas berhubungan dengan usia lanjut, keterlambatan penanganan dan penyakit komorbid. Rata-rata usia pasien yang meninggal setelah operasi akibat ulkus peptikum ( $65,02 \pm 10,54$ ) lebih tinggi dibanding penderita yang selamat ( $37,46 \pm 12,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Laporan tersebut didukung oleh laporan lain yang menunjukkan bahwa usia lanjut merupakan faktor resiko prognostik yang sangat berperan pada terjadinya mortalitas (Cheng, dkk., 2012; Christensen, dkk., 2007; Kim, dkk., 2012; Kocer, dkk., 2007; Lau, dkk., 2011; Li, dkk., 2010; Menekse, dkk., 2015; Mishra, dkk., 2003; Ta, dkk., 2015; Thorsen, dkk., 2013).

### 2.5.2 Penyakit keganasan yang aktif atau AIDS

Berdasarkan data yang diambil dari *Danish National Indicator Project* (DNIP) untuk penelitian yang dilakukan oleh Møller, dkk. (2012), penyakit penyerta mayor didefinisikan sebagai penyakit keganasan yang aktif atau AIDS, COPD, diabetes, penyakit jantung, sirosis hepatis dan penyakit kronis lainnya. Ditekankan disini adalah kondisi penyakit keganasan lain atau AIDS dimana variabel ini memperoleh nilai 1 di dalam skor PULP. Sebagai perbandingan, Boey, dkk. (1987) mendefinisikan keadaan ini sebagai penyakit kardiorespirasi, gagal ginjal, diabetes atau pre-koma hepatic.

Thorsen, dkk. (2014) dalam penelitiannya mengenai prediktor yang terbaik dalam menentukan mortalitas pada perforasi ulkus peptikum, mendapatkan kombinasi antara usia lanjut, adanya penyakit keganasan, keterlambatan penanganan pembedahan > 24 jam, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia dan peningkatan nilai kreatinin sebagai faktor yang terbaik dalam memprediksi mortalitas. Akan tetapi, hanya hipoalbuminemia yang menunjukkan prediktor tunggal yang terkuat. Evans, dkk. (1997) menyebutkan bahwa adanya keganasan ( $p = 0,03$ ; CI 1,20-5,71), syok pre operasi ( $p = 0,02$ ; CI 1,27-5,44) dan kebutuhan untuk perawatan ruang intensif ( $p = 0,008$ ; CI 1,48-6,19) berhubungan dengan mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tan, dkk. (2011), disimpulkan bahwa pembedahan untuk perforasi akibat keganasan lambung merupakan sebuah tantangan. Mortalitas jangka panjang terhadap penderita seperti ini sangat



tergantung dari stadium keganasan yang diderita. Oleh sebab itu, variabel keganasan yang masih aktif ataupun AIDS mempunyai nilai penting terhadap mortalitas pada perforasi ulkus peptikum.

### **2.5.3 Sirosis hepatis**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Møller, dkk. (2012) dalam mengembangkan skor PULP, sirosis hepatis merupakan salah satu variabel faktor resiko prognostik yang termasuk dalam penyakit komorbid. Variabel ini memperoleh nilai dua.

### **2.5.4 Obat Steroid dan OAINS**

Meskipun penggunaan obat steroid ataupun OAINS memperoleh nilai satu dalam skor PULP, variabel ini masih sangat penting oleh karena obat-obatan sangat mudah dijumpai dan dikonsumsi secara bebas dalam populasi, terutama usia lanjut. Faktor resiko lain terjadinya ulkus akibat OAINS ini antara lain dosis tinggi atau berbagai jenis OAINS dalam penggunaannya, penyakit komorbid, riwayat perdarahan ulkus, ko-terapi dengan kortikosteroid atau anti-koagulan dan infeksi *H. Pylori*. *H. Pylori* sendiri terdapat pada sekitar 50% pasien ulkus yang mengkonsumsi OAINS (Behrman, 2005).

Thomsen, dkk. (2006) mendapatkan bahwa OAINS dan diabetes berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum. Christensen, dkk. (2006) melaporkan dalam penelitiannya bahwa penggunaan glukokortikoid oral dihubungkan dengan peningkatan mortalitas sebesar 2 kali lipat. Kekuatan dari penelitian ini adalah sampel dengan jumlah yang besar dan

desain berbasis populasi Denmark. Patel dan Dodia (2013) dalam penelitiannya dalam jumlah sampel yang kecil ( $n = 35$ ) mendapatkan bahwa OAINS secara statistik bermakna sebagai prediktor mortalitas ( $p < 0,05$ ). Lau, dkk. (2011) dalam penelitian meta-analisis melaporkan dari 18 studi yang dilakukan oleh beberapa peneliti, hanya 2 studi yang menunjukkan faktor resiko OAINS terhadap terjadinya perforasi. Mayoritas dari studi tersebut menghubungkan penggunaan OAINS dengan perdarahan ulkus peptikum. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Evans dan Smith (1997) yang menyatakan tidak adanya hubungan antara penggunaan steroid dengan mortalitas yang terjadi pada pasien dengan perforasi ulkus peptikum. Penggunaan OAINS juga ditemukan rendah (9%) pada penelitian yang dilakukan oleh Kocer, dkk. (2007). Li, dkk. (2010) juga melaporkan bahwa penggunaan OAINS merupakan faktor resiko yang bermakna terhadap morbiditas dan bukan mortalitas.

### **2.5.5 Syok pre-operatif**

Syok pre-operatif didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik  $< 100$  mmHg dan nadi  $> 90$  x/menit. Hal ini berseberangan dengan definisi oleh Boey, dkk. (1987) dimana ditekankan hanya pada tekanan darah sistolik  $< 100$  mmHg (Møller, dkk., 2012). Variabel ini merupakan salah satu faktor resiko independen di dalam skor Boey yang bermakna dalam terjadinya mortalitas (Boey, dkk., 1989).

Chandra dan Kumar (2009) mendapatkan kejadian syok pre-operatif dalam 30% pasien yang diteliti. Dari ketiga variabel yang diberikan oleh Boey, mereka

mendapatkan perforasi yang berlangsung lama (> 24 jam) merupakan variabel yang terbanyak (74%) yang ditemui, sedangkan penyakit penyerta mayor adalah yang paling sedikit (16%). Pada analisis univariat, ketiga variabel mempunyai pengaruh yang bermakna terhadap mortalitas; sedangkan pada analisis multivariat didapatkan hanya syok pre-operatif yang merupakan resiko bermakna terhadap mortalitas. Evans dan Smith (1997) dalam analisis univariatnya mendapatkan bahwa syok pre-operatif berhubungan dengan mortalitas, akan tetapi dalam analisis logistik regresi didapatkan hanya keganasan dan reperforasi yang berhubungan erat dengan mortalitas.

#### **2.5.6 Kadar serum kreatinin > 130 $\mu$ M**

Peningkatan kadar serum kreatinin digunakan untuk menggambarkan kondisi ginjal serta dehidrasi atau kondisi syok dan sepsis. Thorsen, dkk. (2014) melaporkan bahwa terdapat 3 faktor resiko yang berpengaruh secara bermakna terhadap mortalitas, yaitu hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia dan peningkatan serum kreatinin. Akan tetapi, hanya hipoalbuminemia sendiri yang merupakan faktor terkuat terjadinya mortalitas. Dalam skor PULP, peningkatan serum kreatinin merupakan salah satu pengaruh yang terkuat dalam mortalitas (Møller, dkk., 2012; Cheng, dkk., 2012; Khan, dkk., 2013; Singh, dkk., 2011).

#### **2.5.7 Waktu terjadinya perforasi sampai tiba di rumah sakit > 24 jam**

Pada skor Boey awal, definisi perforasi > 24 jam mengacu kepada waktu terjadinya perforasi sampai dilakukannya tindakan bedah > 24 jam (Boey, dkk., 1987). Pada skor PULP, definisi ini berubah yaitu waktu terjadinya perforasi

sampai tiba di rumah sakit > 24 jam. Hal ini menyebabkan perbedaan hasil yang didapat antara kedua skor ini. Walaupun demikian, variabel ini tetap merupakan salah satu variabel yang terpenting dalam perhitungan skor PULP (Møller, dkk., 2012).

Beberapa penelitian yang menunjukkan variabel ini penting antara lain pada penelitian yang dilakukan oleh Thorsen, dkk. (2014), Agarwal, dkk. (2015), Arenal dan Bengoechea-Beeby (2003), Bas, dkk. (2008), Buck, dkk. (2013), Chandra dan Kumar (2009), Gona, dkk. (2015), Goudar, dkk. (2010), Khan, dkk. (2013), Kocer, dkk. (2007), Lau, dkk. (2011), Ozalp, dkk. (2004), Singh, dkk. (2011). Berlawanan dengan data sebelumnya, pada penelitian retrospektif selama 14 tahun oleh Unver, dkk. (2015) mendapatkan bahwa lama gejala tidak menunjukkan hasil yang bermakna terhadap morbiditas dan mortalitas.

### **2.5.8 Skor ASA**

Oleh karena skor ASA didasarkan atas evaluasi subyektif dari ahli bedah terhadap keparahan penyakit dan status fungsional penderita maka variasi penilaian antar observer dapat memunculkan masalah. Hal ini dapat mempengaruhi keseluruhan performa prediksi dari skor ASA dalam penelitian skor PULP. Møller, dkk. (2010) memberikan pendapat mengenai skor ASA dan hubungannya dengan mortalitas. Dalam penelitiannya mereka berpendapat bahwa walaupun terdapat data yang terbatas terhadap mortalitas, skor ASA 3 berkontribusi terhadap mortalitas sebesar tiga sampai empat kali lipat. Dalam penelitian skor PULP yang juga dilakukan oleh Møller, dkk. (2012), skor ASA itu

sendiri memiliki AUC yang cukup baik yaitu 78% dan  $R^2$  0,282. Skor PULP mungkin lebih baik dari skor ASA oleh karena skor PULP menyertakan prediktor yang berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit, termasuk petanda dari sepsis. Skor PULP ini juga mendapatkan tambahan keuntungan oleh karena mengkombinasikan prediktor obyektif seperti status kesehatan dasar penderita, tingkat keparahan penyakit akut yang sudah tersedia dengan sistem skoring ASA. Oleh karena itu, skor ASA 3 merupakan faktor resiko prognostik yang memberikan pengaruh paling besar dalam skor PULP.

Beberapa penelitian yang sudah dilakukan juga mendukung pernyataan bahwa skor ASA mempunyai pengaruh yang bermakna sebagai prediktor yang kuat terhadap mortalitas, antara lain penelitian yang dilakukan oleh Arenal dan Bengoechea-Beeby (2003), Buck, dkk. (2012), Buck, dkk. (2013), Davis, dkk. (2014), Nag (2015), Kocer, dkk. (2007), Larkin, dkk. (2010), Lees, dkk. (2015), Lohsiriwat, dkk. (2009), Mäkelä, dkk. (2002), Møller, dkk. (2010), Nakano, dkk. (2008), Nichakankitti dan Athigakunagorn (2016), Rix dan Bates (2007), Søreide, dkk. (2013), Thorsen, dkk. (2013), Thorsen, dkk. (2014), Unver, dkk. (2015).

## BAB III

### KERANGKA BERPIKIR DAN KONSEP BERPIKIR

#### 3.1 Kerangka Berpikir

Berdasarkan pada kajian pustaka yang telah disajikan pada BAB II, selanjutnya dikemukakan beberapa kerangka berpikir untuk digunakan dalam merumuskan konsep penelitian.

Perforasi ulkus peptikum merupakan suatu komplikasi penyakit ulkus peptikum dimana gas dan cairan gastroduodenal masuk ke dalam kavitas peritoneum. Kondisi ini merupakan bentuk kegawatdaruratan bedah yang mengancam nyawa dimana mortalitas akan semakin meningkat apabila diagnosis dan penatalaksanaan terlambat diberikan. Sepsis dapat terjadi akibat keadaan ini. Sepsis merupakan suatu proses yang kompleks dan bersifat multifaktorial. Respon inflamasi sistemik terhadap infeksi seringkali dihubungkan dengan hipoperfusi dan diikuti oleh kerusakan jaringan serta kegagalan suatu organ (*multiple organ failure/MOF*). Progresivitas sepsis itu sendiri dapat diminimalisir dengan cara EGDT dan mengontrol sumber infeksi. Setelah kondisi optimal tercapai, barulah terapi definitif berupa pembedahan dapat dilakukan.

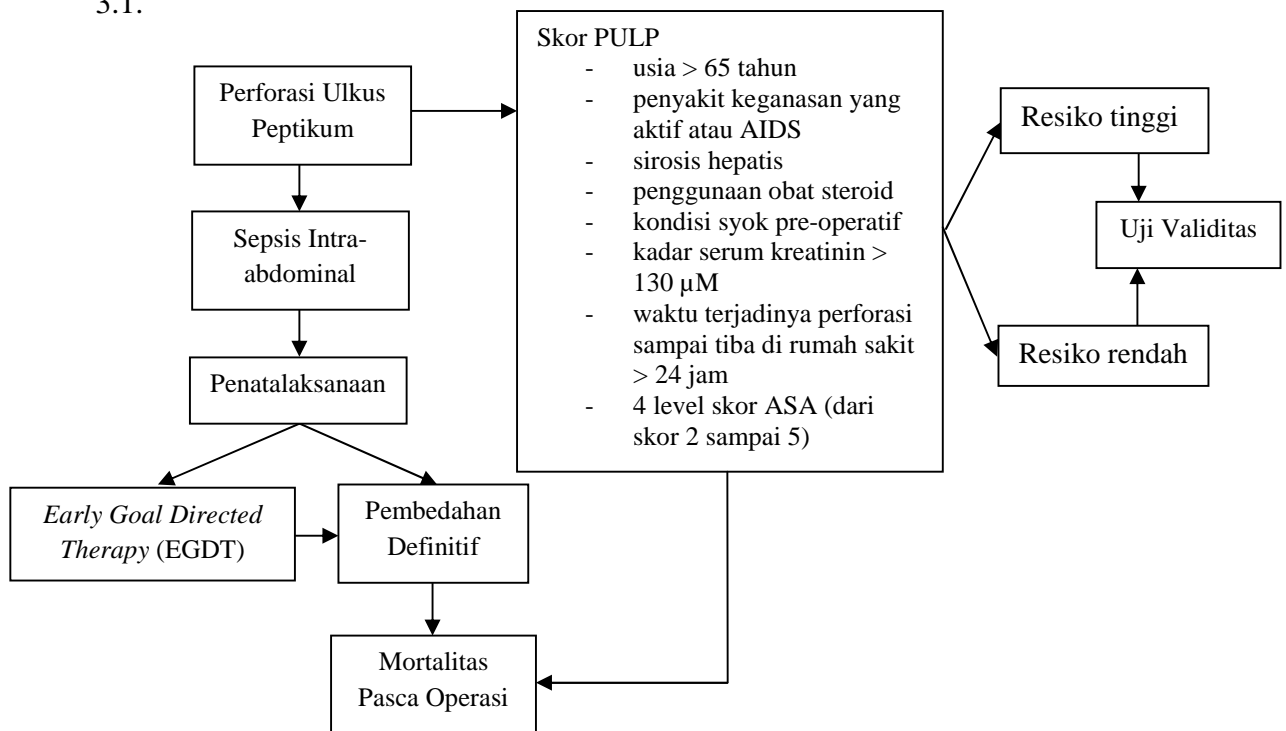
Beberapa sistem skoring telah diciptakan untuk memprediksi mortalitas akibat penyakit ini. Sistem skoring ini berguna untuk stratifikasi tingkat resiko penderita serta penatalaksanaan perioperatif yang adekuat. Skor PULP merupakan suatu sistem skoring yang dibuat khusus untuk menilai mortalitas penderita dengan perforasi ulkus peptikum yang dioperasi. Skor ini terdiri atas 8 variabel yang dinilai, antara lain usia > 65 tahun, penyakit keganasan yang aktif atau

AIDS, sirosis hepatis, penggunaan obat steroid, kondisi syok pre-operatif, kadar serum kreatinin  $> 130 \mu\text{M}$ , waktu terjadinya perforasi sampai tiba di rumah sakit  $> 24$  jam dan 4 level skor ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (dari skor 2 sampai 5). Skor 0-7 berhubungan dengan resiko rendah terhadap mortalitas (  $25\%$ ) dan skor 8-18 berhubungan dengan mortalitas yang tinggi ( $>25\%$ ).

### 3.2 Kerangka Konsep Penelitian

Selanjutnya konsep penelitian dapat digambarkan seperti pada Gambar

3.1.



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Jain, S., Meena, L. N., Jain, S. A., Agarwal, L. 2015. Validation of Boey's score in predicting morbidity and mortality in peptic perforation peritonitis in northwestern india. *Tropical Gastroenterology*. 36(4): 256-60.
- Arenal, J. J., Bengoechea-Beeby, M. 2003. Mortality associated with emergency abdominal surgery in the elderly. *Can J Surg*. 46(2): 111-6.
- Arveen, S., Jagdish, S., Kadambari, D. 2009. Perforated peptic ulcer in South India: an institutional perspective. *World J Surg*. 33: 1600-04.
- Asefa, Z., Geyesus, A. 2012. Perforated peptic ulcer disease in Zewditu Hospital. *Ethip Med J*. 50: 145-51.
- Bae, S. J., Shim, K. N., Kim, N., Kang, J. M., Kim, D. S., Kim, K. M., Cho, Y. K., Jung, S. W. 2012. Incidence and short-term mortality from perforated peptic ulcer in Korea: a population-based study. *J Epidemiol*. 22(6): 508-16.
- Banureah, E. M. 2009. Analisis kandungan metampiron pada jamu tradisional yang beredar di kota Medan. *Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Bas, G., Eryilmaz, R., Okan, I., Sahin, M. 2008. Risk factors of morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcer. *Acta Chir Belg*. 108: 424-7.
- Berhman, S. W. 2005. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 140: 201-8.
- Bertleff, M. J. O. E., Lange, J. F. 2010. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*. 27: 161-9.
- Bin-Taleb, A. K., Razzaq, R. A., Al-Kathiri, Z. O. 2008. Management of perforated peptic ulcer in patients at a teaching hospital. *Saudi Med J*. 29: 245-50.
- Boey, J., Wong, J., Ong, G. B. 1982. A prospective study of operated risk factors in perforated duodenal ulcers. *Ann Surg*. 195: 265-9.



- Boey, J., Choi, S. K. Y., Poon, A., Alagaratnam, T. T. 1987. Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann Surg.* 205: 22-6.
- Buck, D. L., Vester-Andersen, M., Moller, M. H. 2012. Accuracy of clinical prediction rules in peptic ulcer perforation: an observational study. *Scandinavian J of Gastroenterology.* 47: 28-35.
- Buck, D. L., Vester-Andersen, M., Moller, M. H. 2013. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *BJS.* 100: 1045-9.
- Chalya, P. L., Mabula, J. B., Koy, M. 2011. Clinical profile and outcome of surgical treatment of perforated peptic ulcers in Northwestern Tanzania: A tertiary hospital experience. *World J Emerg Surg.* 6:31.
- Chandra, S. S., Kumar, S. S. 2009. Definitive or conservative surgery for perforated gastric ulcer? – An unresolved problem. *Int J Surg.* 7: 136-9.
- Chakravorty, M., Ghosh, A., Choudhury, A., Hembrum, J., Roychoudhury, S. 2006. Interaction between IL1 gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to Helicobacter pylori associated duodenal ulcer. *Hum Mutat.* 27: 411-19.
- Cheng, M., Li, W. H., Cheung, M. T. 2012. Early outcome after emergency gastrectomy for complicated peptic ulcer disease. *Hong Kong Med J.* 18: 291-8.
- Christensen, S., Riis, A., Nørgaard, M., Thomsen, R. W., Tønnesen, E. M., Larsson, A., Sørensen, H. T. 2006. Perforated peptic ulcer: use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality. *Aliment Pharmacol Ther.* 23: 45-52.
- Christensen, S., Riis, A., Nørgaard, M., Sørensen, H. T., Thomsen, R. W. 2007. Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study. *BMC Geriatrics.* 7: 8.
- Dakubo, J. C., Naaeder, S. B., Clegg-Lampsey, J. N. 2009. Gastro-duodenal peptic ulcer perforation. *East Afr Med J.* 86: 100-9.
- Davenport, H. W. 1967. Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *N Engl J Med* 276: 1307-22.

- Davis, P., Hayden, J., Springer, J., Bailey, J., Molinari, M., Johnson, P. 2014. Prognostic factors for morbidity and mortality in elderly patients undergoing acute gastrointestinal surgery: a systematic review. *Can J Surg.* 57(2): 44-52.
- De Sousa Almeida, A. K., Xavier, C. R. S., de Faria Barros Medeiros, L., de Andrade Cordeiro, J., Rêgo, A. C. M, Araújo-Filho, I. 2016. Surgical therapeutic management of perforated peptic ulcer. *Int J Med Res Health Sci.* 5(3): 57-61.
- Di Saverio, S., Bassi, M., Smerieri, N., Masetti, M., Ferrara, F., Fabbri, C., Ansaloni, L., Ghersi, S., Serenari, M., Coccolini, F., Naidoo, N., Sartelli, M., Tugnoli, G., Catena, F., Cennamo, V., Jovine, E. 2014. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 9: 45.
- Etonyeaku, A. C., Agbakwuru, E. A., Akinkuolie, A. A. 2013. A review of the Management of Perforated Duodenal Ulcers at a Tertiary hospital in South Western Nigeria. *Afr Health Sci.* 13: 907-13.
- Evans, J. P., Smith, R. 1997. Predicting poor outcome in perforated peptic ulcer disease. *Aust N.Z. J Surg.* 67: 792-5.
- Fukuda, N., Wada, J., Niki, M., Sugiyama, Y., Mushiake, H. 2012. Factors predicting mortality in emergency abdominal surgery in the elderly. *World J Emerg Surg.* 7: 12.
- Gillen, D., el-Omar, E. M., Wirz, A. A., Ardill, J. E., McColl, K. E. 1998. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology.* 114: 50-7.
- Gona, S. K., Alassan, M. K., Marcellin, K. G., Henriette, K. Y., Adama, C., Toussaint, A., Manuela, E. A., Sylvain, S. G., Anthony, A. A., Francis, E. S. 2016. Postoperative morbidity and mortality of perforated peptic ulcer: retrospective cohort study of risk factors among Black Africans in Côte d'Ivoire. *Gastroenterol Res Pract.* Article ID 2640730.
- Goudar, B., Telkar, S., Lamani, Y., Shirbur, S., Ambi, U., Hosalli, V. 2010. Perforated peptic ulcer disease: factors predicting the mortality and morbidity in a tertiary care centre in Southern India. *Internet J Surg.* 27(2).

- Güzel, H., Kahramanca, S., Seker, D. 2014. Peptic ulcer complications requiring surgery: what has changed in the last 50 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 25: 152-5.
- Hofner, P., Gyulai, Z., Kiss, Z. F. 2007. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis. *Helicobacter.* 12: 124-31.
- Kamani, F., Moghimi, M., Marashi, S. A., Peyrovi, H., Sheikvatan, M. 2010. Perforated peptic ulcer disease: mid-term outcome among Iranian population. *Turk J Gastroenterol.* 21: 125-8.
- Kang, J. Y., Elders, A., Majeed, A., Maxwell, J. D., Bardhan, K. D. 2006. Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982-2002. *Aliment Pharmacol Ther.* 24: 65-79.
- Kato, I., Nomura, A. M., Stemmermann, G. N., Chyou, P. H. 1992. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. *Am J Epidemiol.* 135: 521-30.
- Khan, P. S., Dar, L. A., Hayat, H. 2013. Predictors of mortality and morbidity in peritonitis in developing country. *Ulusal Cer Derg.* 29: 124-30.
- Kim, J. M., Jeong, S. H., Lee, Y. J., Park, S. T., Choi, S. K., Hong, S. C., Jung, E. J., Ju, Y. T., Jeong, C. Y., Ha, W. S. 2012. Analysis of risk factors for postoperative morbidity in perforated peptic ulcer. *J Gastric Cancer.* 12(1): 26-35.
- Koç, M., Yolda, Ö., Kiliç, Y. A., Göçmen, E., Ertan, T., Dizen, H., Tez, M. 2007. Comparison and validation of scoring systems in a cohort of patients treated for perforated peptic ulcer. *Langenbecks Arch Surg.* 392: 581-5.
- Kocer, B., Surmeli, S., Solak, C., Unal, B., Bozkurt, B., Yildirim, O., Dolapci, M., Cengiz, O. 2007. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol.* 22: 565-70.
- Kuipers, E. J., Uytterlinde, A. M., Pena, A. S. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for longterm safety. *Am J Gastroenterol.* 90: 1401-6.
- Lanas, A., Garcia-Rodriguez L.A., Polo-Tomas, M., Ponce, M., Quintero, E., Perez-Aisa, M. A., Gisbert, J. P., Bujanda, L., Castro, M., Munoz, M.,

- Del-Pino, M. D., Garcia, S., Calvet, X. 2011. *Aliment Pharmacol Ther.* 33: 585-91.
- Larkin, J. O., Bourke, M. G., Muhammed, A., Waldron, R., Barry, K., Eustace, P. W. 2010. Mortality in perforated duodenal ulcer depends upon pre-operative risk: a retrospective 10-year study. *Ir J Med Sci.* 179: 545-9.
- Lassen A., Hallas, J., Schaffalitzky de Muckadell, O. B. 2006. Complicated and Uncomplicated Peptic Ulcers in a Danish county 1993-2002: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 101: 945-53.
- Lau, J. Y., Sung, J., Hill, C., Henderson, C., Howden, C. W., Metz, D. C. 2011. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion.* 84: 102-13.
- Lee, F. Y. J., Leung, K. L., Lai, B. S. P., Ng, S. S. M., Dexter, S., Lau, W. Y. 2001. Predicting mortality and morbidity of patients operated on for perforated peptic ulcers. *Arch Surg.* 136: 90-3.
- Lees, M. C., Merani, S., Tauh, K., Khadaroo, R. G. 2015. Perioperative factors predicting poor outcome in elderly patients following emergency general surgery: a multivariate regression analysis. *Can J Surg.* 58(5): 312-7.
- Li, C. H., Chang, W. H., Shih, S. C., Lin, S. C., Bair, M. J. 2010. Perforated peptic ulcer in southeastern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol.* 25: 1530-6.
- Lobankov, V. M. 2006. Perforated peptic ulcer in Belarus: past and present. *Lithuanian Surg.* 4: 22-8.
- Lohsiriwat, V., Prapasrivorakul, S., Lohsiriwat, D. 2009. Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of Boey scoring system in predicting postoperative morbidity and mortality. *World J Surg.* 33: 80-5.
- M kel , J. T., Kiviniemi, H., Ohtonen, P., Laitinen, S. O. 2002. Factors that predict morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcers. *Eur J Surg.* 168: 446-51.
- Malfurtheriner, P., Chan, F. K. L., McColl, K. E. L. 2009. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 374: 1449-61.

- Menekse, E., Kocer, B., Ramazan, T., Olmez, A., Tez, M., Kayaalp, C. 2015. A practical scoring system to predict mortality in patients with perforated peptic ulcer. *World J Emerg Surg.* 10: 7.
- Metzger, J., Styger, S., Sieber, C., von Flüe, M., Vogelbach, P., Harder, F. 2001. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer perforations. *Swiss Med Wkly.* 131: 99-103.
- Milosavljevic, T., Kostic-Milosavljevic, M., Jovanovic, I. 2011. Complications of peptic ulcer disease. *Digest Dis.* 29: 491-93.
- Mishra, A., Sharma, D., Raina, V. K. 2003. A simplified prognostic scoring system for peptic ulcer perforation in developing countries. *Indian J Gastroenterol.* 22: 49-53.
- Møller, M. HH., Adamsen, S., Wøjdemann, M., Møller, M. 2009. Perforated peptic ulcer: how to improve outcome? *Scand J Gastroenterol.* 44: 15-22.
- Møller, M. HH., Adamsen, S., Thomsen, R. W., Møller, M. 2010. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 45: 785-805.
- Møller, M. H., Shah, K., Bendix, J., Jensen, A. G., Zimmermann-Nielsen, E., Adamsen, S., Møller, M. 2009. Risk factors in patients surgically treated for peptic ulcer perforation. *Scand J Gastroenterol.* 44: 145-52.
- Møller, M. H., Engebjerg, M. C., Adamsen, S., Bendix, J., Thomsen, R. W. 2012. The peptic ulcer perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 65: 655-62.
- Nag, D. S. 2015. Assessing the risk: scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies. *BioMedicine.* 5: 7-16.
- Nakano, A., Bendix, J., Adamsen, S., Buck, D., Mainz, J., Bartels, P., Nørgard, B. 2008. 30-days mortality in patients with perforated peptic ulcer: a national audit. *Risk Management and Healthcare Policy.* 1: 31-8.
- Nichakankitti, N., Athigakunagorn, J. 2016. The accuracy of prognostic scoring systems for post-operative morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcer. *Int Surg J.* 3(1): 286-90.

- Ohene-Yeboah, M., Togbe, B. 2006. Perforated gastric and duodenal ulcers in an urban African population. *West Afr J Med.* 25: 205-11.
- Ozalp, N., Zulfikaroglu, B., Bilgic, I., Koc, M. 2004. Evaluation of risk factors for mortality in perforated peptic ulcer in ankara numune teaching hospital, Ankara, Turkey. *East Afr Med J.* 81: 634-7.
- Patel, D., Ddodia, H. 2015. Pre-operative factors affecting outcome in cases of peptic perforation. *Int J Sci Res.* 4: 181-6.
- Pengawasan Obat dan Makanan (POM). 2008. Peringatan tentang obat tradisional mengandung bahan kimia obat. Depkes, Jakarta.
- Prabhu, V., Shivani, A. 2016. An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of Prognostic Scoring in adults. *Ann Med Health Sci Res.* 4: 22-19.
- Ramakrishnan, K., Salinas, R. C. 2007. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician.* 76: 1005-12.
- Rix, T. E., Bates, T. 2007. Pre-operative risk scores for the prediction of outcome in elderly people who require emergency surgery. *World J Emerg Surg.* 2: 16.
- Rosenstock, S., Jorgensen, T., Bonnevie, O., Andersen, L. 2003 Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut.* 52: 186-93.
- Schultze, V., Hackelsberger, A., Gunther, T., Miehke, S., Roessner, A., Malfertheiner, P. 1998. Differing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with duodenal, prepyloric, and gastric ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 33: 137-42.
- Singh, R., Kumar, N., Bhattacharya, A., Vajifdar, H. 2011. Preoperative predictors of mortality in adult patients with perforation peritonitis. *Indian J Crit Care Med.* 15: 157-63.
- Sipponen, P. 1992. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. *Digestion.* 51: 70-5.
- Sonnenberg, A. 2007. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterol.* 132: 2320-7.

- Søreide, K., Thorsen, K., Harrison, E. M., Bingener, J., Møller, M. H., Ohene-Yeboah, M., Søreide, J. A. 2015. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 386: 1288-98.
- Søreide, K., Thorsen, K., Søreide, J. A. 2014. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *BJS*. 101: c51-c64.
- Surapaneni, S., Reddy, A. B. V. 2013. The perforation-operation time interval; an important mortality indicator in peptic ulcer perforation. *J Clin Diagn Res*. 7: 880-2.
- Tan, K. K., Quek, T. J. L., Wong, N., Li, K. K., Lim, K. H. 2011. Emergency surgery for perforated gastric malignancy: an institution's experience and review of the literature. *J Gastrointest Oncol*. 2: 13-8.
- Ta, I., Ülger, B. V., Önder, A., Kapan, M., Bozda, Z. 2015. Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease. *Ulusal Cer Derg*. 31: 20-5.
- Thomsen, R. W., Riis, A., Munk, E. M., Nørgaard, M., Christensen, S., Sørensen, H. T. 2006. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective cox-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 101: 2704-10.
- Thomsen, R. W., Riis, A., Christensen, S., Nørgaard, M., Sørensen, H. T. 2006. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation. *Diabetes Care*. 29: 805-10.
- Thorsen, K., Glomsaker, T. B., von Meer, A., Søreide, K., Søreide, J. A. 2011. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J Gastrointest Surg*. 15: 1329-35.
- Thorsen, K., Søreide, J. A., Søreide, K. 2013. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 21: 25.
- Thorsen, K., Søreide, J. A., Kvaløy, J. T., Glomsaker, T., Søreide, K. 2013. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 19(3): 347-54.
- Thorsen, K., Søreide, J. A., Søreide, K. 2014. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based,

multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. *J Gastrointest Surg.* 18: 1261-8.

Unver, M., Firat, Ö., Ünalp, Ö. V., U uz, A., Gümü , T., Sezer, T. Ö., Öztürk, ., Yolda , T., Ersin, S., Güler, A. 2015. Prognostic factors in peptic ulcer perforations: a retrospective 14-year study. *Int Surg.* 100: 942-8.

Wang, Y. R., Richter, J. E., Dempsey, D. T. 2010. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg.* 251: 51-8.

Weledji, E. P., Cnichom, A. M. 2012. Aetiology and impact of intra-abdominal sepsis on surgical management. *East Cent Afr J Surg.* Vol.17.

Weledji, E. P., Ngowe, M. N. 2013. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg.* 11: 290-5.

Yamaoka, Y., Kikuchi, S., el-Zimaity, H. M., Gutierrez, O., Osato, M. S., Graham, D. Y. 2002. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterol.* 123: 414-24.



Lampiran 1. LPD Perforasi Ulkus Peptikum

**LPD PERFORASI ULKUS PEPTIKUM**

**No. Kasus** : .....

**Identitas**

Nama Pasien/No. CM : .....  
 Usia/Jenis Kelamin : .....  
 Alamat : .....  
 No Telp : .....  
 Pekerjaan : .....  
 TB/BB : .....

**Riwayat**

Alkohol	+	-
Merokok	+	-
) Berapa lama	.....	
) Brp btg/hari	.....	
NSAID	+	-
Antikoagulan ( obat jantung)	+	-
Obat tradisional/jamu	+	-
Malignancy	+	-
Steroid	+	-
AIDS	+	-

**Riwayat Penyakit Dahulu**

PPOK	+	-
) Lama	.....	
) Terapi	Ya / Tidak	
DM	+	-
) Lama	.....	
) Terapi	Ya / Tidak	
CKD	+	-
) Lama	.....	
) Terapi	Ya / Tidak	
) HD	Ya / Tidak	
Heart Disease	+	-
) Lama	.....	
) Terapi	Ya / Tidak	
Liver Disease	+	-
) Lama	.....	
) Terapi	Ya / Tidak	

**Keterangan:**.....

**Pre-Operative**

Onset (nyeri awal sampai datang ke RS)	
Vital Sign	
) TD	.....
) Nadi	.....
) RR	.....
) Temperatur	.....
D/L	
) WBC/Hb/Ht/Plt	
Kimia Darah	
) BUN/SC	.....
) SGOT/SGPT	.....
) Albumin	.....
) Glukosa Darah	.....
Faal Hemostasis	
) PT/(k)PT/APTT/(k)APTT/INR	
Analisa Gas Darah	
) pH	.....
) pO <sub>2</sub> /pCO <sub>2</sub>	.....
) HCO <sub>3</sub>	.....
) SaO <sub>2</sub>	.....
) BE	.....
) Natrium (Na)/Kalium (K)	.....
ASA Score	

**Durante Op**

Tanggal Operasi/Jam Mulai/Jam Selesai	
Perforasi	
) Diameter	.....
) Lokasi	.....
) Single/Multipel	.....
Massa Gaster	
Tehnik Operasi	
Flowcare	

**Post-Operative**

LOS (Lama Rawat Inap)	
Complication*	
Hasil & Interpretasi PA (Tgl/No. PA)	
Mortalitas	

\*: Perdarahan/Wound Dehiscence/ILO/Peritonitis/Pneumonia/Sepsis