

**HUBUNGAN KOLELITIASIS DENGAN KADAR BILIRUBIN
TOTAL, GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN
ALKALINE PHOSPHATASE DI RUMAH SAKIT ABDOEL
MOELOEK TAHUN 2019 – 2021**

(Skripsi)

Oleh:

**NADHIRA YASMIN
1918011066**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN COLELITIASIS WITH TOTAL BILIRUBINE, GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE AND ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS AT ABDOEL MOELOEK HOSPITAL, 2019 – 2021

By
NADHIRA YASMIN

Background: Cholelithiasis is a disease that is often asymptomatic moreover it is difficult to detect and misdiagnosis often occurs. The sedentary lifestyle trend is very likely to cause cholelithiasis. To avoid complications from cholelithiasis, this study aims to find a relationship between cholelithiasis and total bilirubin, GGT and ALP levels.

Methods: Type of research was an analytic cross-sectional study approach. The research was conducted in November-December 2022 using medical records. The population in this study were patients who had the results of total bilirubin, GGT, and ALP examinations as well as abdominal ultrasound and/or CT scans at Abdoel Moeloek Hospital in 2019 – 2021. Sampling used a purposive sampling technique. Data were analyzed using the Chi Square test.

Results: This study obtained a total sample of 62, with a distribution of patients who had a diagnosis of cholelithiasis as many as 31 samples (50%). The results of this study were obtained from the sample group with a diagnosis of cholelithiasis, 29 samples (93%) had increased total bilirubin levels, 31 samples (100%) had elevated GGT levels, and 27 samples (87%) had elevated ALP levels. Chi Square analysis conducted between cholelithiasis and total bilirubin levels, GGT and ALP obtained a p value of 0.000 for each variable.

Conclusion: There was a significant relationship between the incidence of cholelithiasis and increased levels of total bilirubin, GGT, and ALP.

Keywords: *Cholelithiasis, Total Bilirubin, GGT, ALP*

ABSTRAK

HUBUNGAN KOLELITIASIS DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL, GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN ALKALINE PHOSPHATASE DI RUMAH SAKIT ABDOEL MOELOEK TAHUN 2019 – 2021

Oleh
NADHIRA YASMIN

Latar Belakang: Kolelitiasis merupakan penyakit yang seringkali asimtomatis bahkan sulit dideteksi dan sering terjadi kesalahan diagnosis. Tren gaya hidup sedenter sangat mungkin menyebabkan kolelitiasis. Untuk menghindari komplikasi dari kolelitiasis, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, GGT dan ALP.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analisis potong lintang. Penelitian dilakukan pada bulan November-Desember 2022 dengan menggunakan rekam medis. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang pada tahun 2019 – 2021 memiliki hasil pemeriksaan bilirubin total, GGT, dan ALP serta USG dan/atau CT Scan Abdomen di Rumah Sakit Abdoel Moeloek. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*. Data dianalisis menggunakan uji *Chi Square*.

Hasil: Penelitian ini mendapatkan jumlah sampel sebanyak 62, dengan distribusi pasien yang memiliki diagnosis Kolelitiasis sebanyak 31 sampel (50%). Hasil penelitian ini didapatkan dari kelompok sampel yang memiliki diagnosis kolelitiasis, 29 sampel (93%) mengalami peningkatan kadar bilirubin total, 31 sampel (100%) mengalami peningkatan kadar GGT, dan 27 sampel (87%) mengalami peningkatan kadar ALP. Analisis *Chi Square* yang dilakukan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, GGT dan ALP mendapatkan hasil *p value* dari setiap variable sebesar 0,000.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian kolelitiasis dengan peningkatan kadar bilirubin total, GGT, dan ALP.

Kata Kunci: *Kolelitiasis, Bilirubin total, GGT, ALP*

**HUBUNGAN KOLELITIASIS DENGAN KADAR BILIRUBIN
TOTAL, GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN
ALKALINE PHOSPHATASE DI RUMAH SAKIT ABDOEL
MOELOEK TAHUN 2019 – 2021**

**Oleh:
NADHIRA YASMIN
1918011066**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi

: HUBUNGAN KOLELITIASIS DENGAN
KADAR BILIRUBIN TOTAL, GAMMA
GLUTAMYL TRANSFERASE DAN
ALKALINE PHOSPHATASE DI RUMAH
SAKIT ABDOEL MOELOEK TAHUN 2019
- 2021

Nama Mahasiswa

: Nadhira Yasmin

Nomor Pokok Mahasiswa

: 1918011066

Program Studi

: Pendidikan Dokter


Fakultas

: Kedokteran

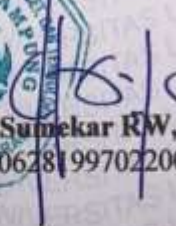


1. Komisi Pembimbing


dr. Agustyas Tjiptanigrum, S.Ked., Sp.PK
NIP: 197208292002122001


dr. M. Yusran, M.Sc, Sp. M
NIP: 197206281997022001

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. Dyah Wahn Sumekar RW, SKM., M. Kes
NIP: 197206281997022001

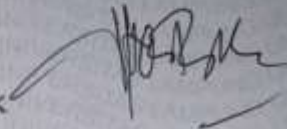


MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Agustyas Tjiptanigrum, S.Ked., Sp.PK
NIP: 197208292002122001



Sekretaris

: dr. M. Yusran, M.Sc, Sp. M
NIP: 197206281997022001



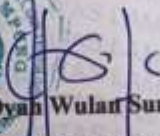
Penguji
Bukan Pembimbing

: Dr. dr. Dian Isti Anggraini, S. Ked., M.P.H.Sp.KKLP
NIP 198308182008012005



2. Dekan Fakultas Kedokteran




Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes
NIP 197206281997022001

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN KOLELITIASIS DENGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL, GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE DAN ALKALINE PHOSPHATASE DI RUMAH SAKIT ABDOEL MOELOEK TAHUN 2019 – 2021”** adalah benar hasil karya penulis, bukan hasil menjiplak atau mengutip atas hasil karya penulis lain.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini jika dikemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberikan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bandar Lampung, Januari 2023

Penulis

METERAI
TEMPEL
3B6A0X228/04297
Nadhira Yasmin

SANWACANA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang telah membawa manusia dari zaman kegelapan ke zaman yang terang benderang.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak, baik dukungan moril ataupun materil. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati dari lubuk hati yang paling dalam, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada:

1. Allah SWT, zat Yang Maha Menolong, Yang Maha Adil, Yang Maha Mengetahui, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang.
2. Dr. Mohammad Sofwan Effendi, M.Ed., selaku Plt Rektor Universitas Lampung.
3. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Agustyas Tjiptanigrum, S,Ked., Sp.PK selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu, bersedia membimbing, memberikan kritik dan saran yang membangun dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. dr. M. Yusran, M.Sc, Sp. M Selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, bersedia membimbing, serta memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. Dr. dr. Dian Isti Anggraini, S. Ked., M.P.H.Sp.KKLP selaku pembahas yang telah meluangkan waktu, memberikan banyak nasihat, saran, dan evaluasi yang membangun, sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
7. dr. Nisa Karima, S.Ked., M.Sc M. Biomed selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing, memberikan nasihat, evaluasi dan motivasi bagi penulis untuk menyelesaikan perkuliahan tepat waktu.
8. Seluruh dosen, civitas akademik, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, bimbingan, dan begitu banyak pengalaman serta motivasi yang telah diberikan.
9. Orangtua penulis, yang telah memberikan seluruh kasih sayang, waktu, pikiran, dan tenaganya untuk mengurus dan membesarkan penulis serta memberikan motivasi agar penulis dapat meraih cita-citanya.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu, memberikan pemikiran dan dukungan dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Wassalammualaikum Wr. Wb.

Bandar Lampung, 16 Januari 2023

Penulis

Nadhira Yasmin

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tinjauan Pustaka.....	5
2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Kandung Empedu.....	5
2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi Kolelitiasis.....	7
2.1.2.1. Etiologi.....	7
2.1.2.2. Patofisiologi.....	8
2.1.3. Faktor Resiko Kolelitiasis.....	12
2.1.4. Manifestasi Klinis Kolelitiasis.....	13
2.1.5. Diagnosis Kolelitiasis.....	14
2.1.5.1. Anamnesis.....	14
2.1.5.2. Pemeriksaan Fisik.....	15
2.1.5.3. Pemeriksaan Penunjang.....	15
2.1.5.4. Diagnosis Banding.....	16
2.1.6. Tata Laksana Kolelitiasis.....	17
2.1.7. Komplikasi dan Prognosis Kolelitiasis.....	18
2.1.8. Bilirubin.....	18
2.1.9. Kolelitiasis Dengan Kadar Bilirubin Total.....	20
2.1.10. GGT.....	21
2.1.11. Kolelitiasis Dengan Kadar GGT.....	22
2.1.12. ALP.....	23
2.1.13. Kolelitiasis Dengan Kadar ALP.....	24
2.2. Kerangka Penelitian.....	25
2.2.1. Kerangka Teori.....	25
2.2.2. Kerangka Konsep.....	25
2.3. Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian.....	27
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	27

3.3. Subjek Penelitian	27
3.3.1. Populasi	27
3.3.2. Sampel.....	27
3.3.2.1. Kriteria Inklusi	28
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi	28
3.3.2.3. Besar Sample	28
3.4. Metode Pengumpulan Data	29
3.5. Identifikasi Variable Penelitian	29
3.6. Definisi Operasional Variable Penelitian	29
3.7. Alat dan Bahan Penelitian	29
3.8. Cara Kerja Penelitian	31
3.9. Teknik Analisis Data	31
3.10. Persetujuan Etik	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
4.1 Hasil Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.1.1. Analisis Univariat.....	Error! Bookmark not defined.
4.1.2. Analisis Bivariat.....	Error! Bookmark not defined.
4.2 Pembahasan	Error! Bookmark not defined.
4.2.1. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar Bilirubin Total	Error!
Bookmark not defined.	
4.2.2. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar GGTE	Error! Bookmark
not defined.	
4.2.3. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar ALP	Error! Bookmark not
defined.	
4.3 Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB V KESIMPULAN	33
5.1 Kesimpulan.....	33
5.2 Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Perhitungan Sample Tiap Variable	28
Tabel 2. Definisi Operasional	30
Tabel 3. Distribusi Frekuensi Subjek Peneitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar Bilirubin Total	Error! Bookmark not defined.
Tabel 5. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar GGT ..	Error! Bookmark not defined.
Tabel 6. Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar ALP ...	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Kandung Empedu.....	6
2. Kerangka Teori	25
3. Kerangka Konsep.....	25

DAFTAR SINGKATAN

GGT	: <i>Gamma Glutamyl Transferase</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
RUQ	: <i>Right Upper Quadran</i>
ERCP/MRCP	: Endoskopi atau <i>Magnetic Retrograde Cholangiopancreatography</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kolelitiasis adalah adanya batu di kandung empedu. Batu empedu merupakan endapan dari cairan pencernaan yang mengeras dan terbentuk di kandung empedu. Kandung empedu adalah organ yang terletak di bawah hati. Kandung empedu menyimpan dan melepaskan cairan pencernaan yang dikenal sebagai cairan empedu yang berfungsi untuk membantu proses pencernaan. Cairan empedu juga membawa hal lain seperti kolesterol dan bilirubin, yang dibuat tubuh saat memecah sel darah merah (Tanaja, et al., 2022).

Kolelitiasis dapat disebabkan oleh beberapa hal, tiga jalur utama yang dapat memicu pembentukan batu empedu adalah supersaturasi kolestrol, kelebihan bilirubin, dan hipomotilitas kandung empedu atau gangguan kontraktilitas. Gangguan hipomotilitas atau kontraktilitas kandung empedu membuat pengosongan empedu di kandung empedu menjadi lambat cairan empedu akan mengendap dan dapat berkembang menjadi batu empedu. Obstruksi bilier seperti adanya striktur pada saluran empedu atau neoplasma juga dapat menyebabkan batu empedu. Penyebab yang paling umum dari kolelitiasis adalah pengendapan kolestro, hal ini terjadi karena sekresi kolesterol yang berlebihan oleh sel-sel hati dan terjadinya gangguan hipomotilitas atau kontraktilitas pengosongan kandung empedu. Kolelitiasis juga dapat disebabkan oleh kelebihan bilirubin karena pergantian heme yang tinggi sehingga kadar bilirubin meningkat serta mengkristal dan akhirnya membentuk batu empedu (Jones, et.al 2022; Tanaja, et.al 2022)

Batu empedu memiliki komposisi yang berbeda – beda tergantung etiologinya, tiga jenis yang paling umum adalah batu empedu kolesterol, batu empedu pigmen hitam, dan batu empedu pigmen coklat yang mana sembilan puluh persen batu empedu adalah batu empedu kolesterol (Tanaja, et al., 2022). Faktor resiko klasik dari kolelitiasis adalah empat "F" yaitu *Female, Fat, Forty, Fertile*, selain itu diet tinggi lemak, obesitas, kurang aktivitas fisik, merokok, riwayat keluarga, fatty liver juga dapat menjadi faktor resiko dari kolelitiasis (Dhamnetiya, et al., 2019; Gu, et al., 2020; Moghaddam, et al., 2016; Pak & Lindseth, 2016).

Aspek klinis dari kolelitiasis dapat terbagi menjadi dua, yaitu kolelitiasis asymptomatic dan symptomatic. Asymptomatic kolelitiasis merupakan hal yang sangat umum, 80% penderitanya tidak mengalami gejala. Penderita kolelitiasis seringkali mengetahui tentang penyakitnya secara insidental karena melakukan USG abdomen dengan alasan lain. Pasien kolelitiasis symptomatic memiliki gejala seperti kolik bilier dengan episode intermiten konstan, tajam, nyeri perut kuadran kanan atas atau *right upper quadran* (RUQ) serta sering berkaitan dengan mual dan muntah yang mana gejala – gejala ini mirip dengan penyakit lainnya seperti dyspepsia (Tanaja, et al., 2022; Stinton & Shaffer, 2012).

Kolelitiasis merupakan penyakit saluran empedu jinak umum yang memiliki proses patologis yang menyebabkan cedera saluran empedu dan perubahan berbagai enzim metabolisme dalam sel epitel saluran empedu, di antaranya GGT (Gamma Glutamyl Transferase), ALP (Alkaline Phosphatase), dan indikator enzim hati lainnya. Peningkatan bilirubin total, GGT dan ALP juga dapat terjadi karena adanya hambatan pada saluran empedu, sehingga enzim-enzim tersebut tidak dapat terdistribusi secara normal dan mengakibatkan peningkatan produksi dari enzim-enzim tersebut (Lin, Zhou, & Zhang, 2022).

LFT atau *Liver Function Tests* merupakan test yang sering dilakukan sebagai pemeriksaan penunjang dari berbagai macam penyakit. LFT yang sering

dilakukan adalah pemeriksaan bilirubin total, GGT, dan ALP untuk menilai fungsi hati. Faktor-faktor seperti bilirubin serum, ALP dan GGT dapat meningkat pada kolelitiasis, namun penelitian ini terbatas pada kolelitiasis simptomatik.

Tren pola hidup sedenter atau gaya hidup yang mengacu pada segala jenis aktivitas yang dilakukan di luar waktu tidur dengan karakteristik keluaran kalori yang sangat sedikit, sangat mungkin pada masa mendatang kejadian Kolelitiasis di Indonesia akan terjadi peningkatan. Kolelitiasis yang sering tidak bergejala ini dapat menyebabkan beberapa komplikasi, seperti peritonitis, radang kandung empedu, pankreatitis akut, dan lain lain. Untuk menghindari terjadinya komplikasi dari kolelitiasis, maka dari itu peneliti ingin mencari tau mengenai hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, GGT dan ALP di RS Abdoel Moeloek, Bandar Lampung pada tahun 2019 – 2021.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, Gamma GT dan ALP di RS Abdoel Moeloek.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan dari kejadian kolelitiasis dengan kadar Bilirubin Total; *Gamma Glutamyl Transferase*; dan *Alkaline Phosphatase*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis adanya hubungan antara kolelitiasis dengan kadar Bilirubin Total.
2. Menganalisis adanya hubungan antara kolelitiasis dengan kadar *Gamma Glutamyl Transferase*.

3. Menganalisis adanya hubungan antara kolelitiasis dengan kadar *Alkaline Phospatase*.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermfaat untuk meningkatkan pengetahuan mengenai tata cara penulisan yang benar serta melakukan publikasi ilmiah serta menambah wawasan mengenai kolelitiasis.

2. Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai Kolelitiasis serta hubungannya dengan kadar bilirubin total, GGT, dan ALP agar dapat dilakukan modifikasi gaya hidup dan mengurangi angka kejadian komplikasi dari kolelitiasis.

3. Manfaat untuk Institusi.

Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan untuk melakukan penelitian yang lebih mendalam lagi serta dapat dijadikan sebagai bahan edukasi untuk masyarakat mengenai kolelitiasis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

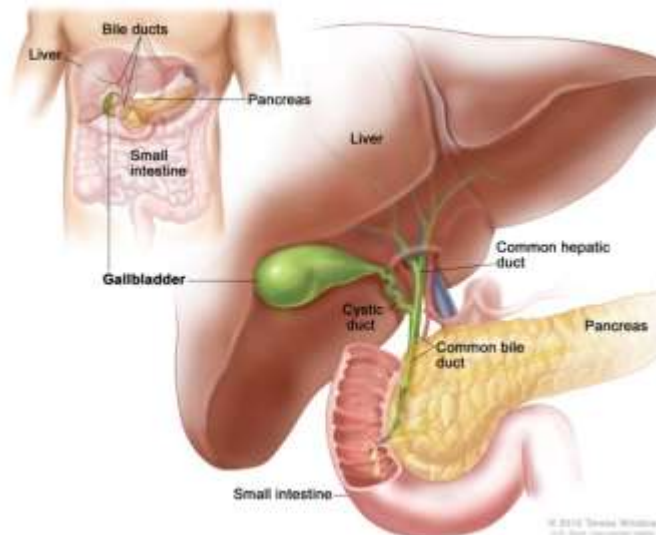
2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Kandung Empedu

Kandung empedu merupakan organ yang berbentuk seperti buah pir yang terletak di kuadran kanan atas perut. Ukuran kandung empedu sekitar 7 cm sampai 10 cm dan lebar 4 cm. Kandung empedu merupakan bagian dari sistem bilier, yang dikenal juga sebagai saluran bilier. Fungsi dari kandung empedu adalah untuk menyimpan cairan empedu yang nantinya dikeluarkan selama proses pencernaan dan penyerapan di usus. Distensi usus dan makanan yang berlemak dapat mengakibatkan kontraksi kandung empedu sehingga dapat mengeluarkan cairan empedu ke dalam saluran empedu dan duodenum. Pengeluaran cairan empedu ini merangsang sekresi kolesistokinin (CCK) dari sel inklusi duodenum yang menyebabkan kontraksi kandung empedu. (Jones *et al.*, 2022; Jones, Hannoodee, Young, 2021)

Kandung empedu terletak di anterior pada permukaan bawah segmen hati ke IV dan V. Kandung empedu merupakan kandung berdinding tipis yang berada di antara kedua lobus hepatic. Kandung empedu terdiri dari tiga bagian anatomi, yaitu : fundus, corpus, dan infundibulum. Fundus kandung empedu berbentuk lebar dan saat berlanjut ke corpus diameternya akan menyempit. Badan atau corpus kandung empedu mengecil saat menuju infundibulum, kemudian infundibulum akan terhubung ke leher dan duktus sistikus. Kapsul Heister berada pada bagian distal kandung empedu dan menuju ke dalam duktus sistikus. Kapsul Heister bertanggung jawab dalam

membantu pengosongan kandung empedu dengan stimulasi saraf dan hormonal. Saluran ini mengalir ke saluran empedu umum tanpa struktur sfingterik. Jalur saluran empedu umum adalah melalui kepala pankreas dan berakhir di sfingter Oddi yang menembus dinding duodenum dan membentuk ampula Vater (Jones, Hannoodee, Young, 2021; Behar, 2013).



Gambar 1. Anatomi Kandung Empedu

Sistem bilier merupakan serangkaian saluran di dalam hati, kandung empedu, dan pankreas yang bermuara di usus kecil yang terdiri dari komponen intrahepatik (di dalam hati) dan ekstrahepatik (di luar hati). Kandung empedu merupakan komponen dari sistem bilier ekstrahepatik tempat empedu disimpan dan dipadatkan. Empedu adalah cairan yang berfungsi mencerna lemak, mengeluarkan kolesterol, serta memiliki aktivitas antimikroba. Hati merupakan tempat penghasil empedu yang selanjutnya dialirkan ke kandung empedu dan disimpan sampai dibutuhkan untuk pencernaan (Jones, et al., 2022).

Saluran empedu secara fungsional terintegrasi dengan saluran pencernaan melalui mekanisme neurohormonal pada fase puasa dan pencernaan. Hati mensekresikan empedu secara terus menerus ke dalam duktus intrahepatik yang mengalir ke duktus ekstrahepatik. Kandung empedu terisi dengan

bantuan sfingter Oddi (SO) di mana empedu disimpan dan dikonsentrasikan dalam keadaan puasa dan dikosongkan selama ketiga fase periode pencernaan. Mekanisme neurohormonal utama yang mengatur motilitas kandung empedu adalah saraf vagus dan splanknikus serta hormon CCK. Saraf vagus mengandung serat aferen dan eferen. Serabut eferen adalah neuron preganglionik yang bersinaps dengan neuron kolinergik postganglionik intramural yang ada di dalam dinding kandung empedu. Stimulasi serabut eferen nervus vagus berkontraksi kandung empedu yang antagonis dengan penghambat ganglion heksametonium, atropin, dan antagonis reseptor muskarinik. Stimulasi saraf splanknik melemaskan kandung empedu yang diblokir oleh propranolol. Disfungsi dalam fisiologi kandung empedu paling sering menyebabkan produksi batu empedu. (Behar, 2013; Jones, et al., 2022).

2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi Kolelitiasis

2.1.2.1. Etiologi

Kolelitiasis merupakan penyakit multifaktoral, batu empedu dapat terbentuk karena terdapat ketidakseimbangan susunan kimiawi empedu di dalam kandung empedu, tetapi belum ada teori yang dengan baik menjelaskan apa yang menyebabkan ketidakseimbangan kimia tersebut. Batu empedu dapat terbentuk jika empedu mengandung terlalu banyak kolesterol, terlalu banyak bilirubin, atau tidak memiliki cukup garam empedu. Batu empedu juga dapat terbentuk jika kandung empedu tidak dapat melakukan pengosongan empedu secara sempurna. Ketidakseimbangan kimia pada kandung empedu menyebabkan kristal kecil berkembang di empedu yang secara bertahap dapat tumbuh menjadi batu padat sebesar butiran pasir atau sebesar kerikil. Umumnya hanya satu jenis batu yang dapat terbentuk, tetapi pada beberapa kasus seringkali terdapat beberapa batu yang terbentuk sekaligus (Reshetnyak, 2012) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017; National Health Service, 2021)

2.1.2.2. Patofisiologi

Batu empedu yang paling umum terdiri dari tiga jenis, yaitu batu empedu kolestrol, pigmen hitam dan pigmen coklat. Setiap jenis memiliki patogenesis pembentukan batu empedu yang berbeda. Batu empedu kolestrol dan pigmen hitam terbentuk di kandung empedu dalam media steril, sedangkan batu pigmen coklat terbentuk di berbagai tempat pada saluran empedu karena infeksi bakteri anaerob. Patogenesis dari pembentukan batu empedu bersifat multifaktorial yang berkembang dari berbagai interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Pada batu empedu kolestrol pathogenesis yang sering terjadi adalah supersaturasi bilier yang tidak fisiologis dari hipersekresi kolesterol, hipomotilitas kandung empedu dan akumulasi gel musin. Batu empedu pigmen hitam berasal dari pengendapan kalsium hidrogen bilirubinat yang terjadi karena supersaturasi pigmen serta deposisi anorganik garam, fosfat, dan kalsium bikarbonat mempercepat nukleasi (Attri, et al., 2021; Reshetnyak, 2012). Penjelasan mengenai pembentukan batu empedu sesuai dengan jenisnya adalah sebagai berikut :

1. Batu Empedu Kolestrol

Pembentukan batu empedu kolestrol melibatkan beberapa mekanisme, yang paling umum adalah kelebihan kolesterol bilier dibandingkan dengan garam empedu terlarut atau fosfolipid. Beberapa hal yang dapat menyebabkan berlebihnya sekresi kolestrol adalah :

- a. Peningkatan jumlah reseptor apolipoprotein B/E dan E yang dapat disebabkan oleh konstitusional, estrogen, penurunan berat badan yang cepat dan diet.
- b. Peningkatan aktivitas 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktase yang dapat terjadi karena obesitas, hipertriglisideridemia, dan asam fibrat.
- c. Berkurangnya aktivitas kolesterol 7α -hidroksilase (asam konstitusional/fibrat).

- d. Berkurangnya aktivitas Asil KoA: kolesterol asiltransferase karena konstitusional dan aktivitas progesteron

Perubahan yang disebutkan di atas mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol pada mikrosom dan sitosol hepatosit pada penderita batu empedu. Hipersekresi kolesterol ke dalam empedu dimulai pada saat pubertas. Kelebihan kolesterol di hati dikirim ke empedu melalui stasiun relai. Kolesterol sepenuhnya akan dimisalkan oleh garam empedu dan lesitin setelah makan selama kondisi sehat. Molekul kolesterol diserap oleh mukosa kandung empedu secara efisien dari misel empedu jenuh dimana aktivitas asil koenzim A: kolesterol asil transferase mengesterifikasi sterol, tetapi molekul-molekul yang tetap bebas dilarutkan dalam plasma dan membran antar sel di mana mereka menjadi interkalasi dan menguatkan molekul fosfolipid. Difusi terbalik terjadi ketika empedu menjadi tidak jenuh atau esterifikasi adalah satu-satunya cara untuk melepaskan kolesterol membran karena mukosa kandung empedu tidak menghasilkan kolesterol.

Kelainan variasi diurnal empedu pada kandung empedu akibat hipersekresi kolesterol menyebabkan terperangkapnya molekul kolesterol bebas berlebih ke dalam mukosa kandung empedu dan membran otot. Divergensi empedu hepatic ke saluran cerna terjadi karena adanya gangguan fungsi motorik dan mukosa kandung empedu, hal ini menyebabkan peningkatan katabolisme bakteri dan pergantian garam empedu primer, yang meningkatkan produksi garam empedu sekunder (garam empedu hidrofobik) dan menekan sintesis garam empedu.

Resirkulasi dan hidrofobitas yang cepat berbahaya bagi stabilitas empedu karena hal ini menyebabkan peningkatan sekresi molekul kolesterol dan lesitin hidrofobik, yang akan mempersingkat waktu nukleasi empedu jenuh. Hidrofobitas garam empedu juga

meningkatkan sekresi protein total ke dalam empedu dan juga mengubah rasio aktivitas pro dan anti-nukleasi untuk kristalisasi kolesterol. Berbagai rangsangan memicu hipersekresi musin glikoprotein seperti kolesterol, kristal kolesterol filamen 'sitotoksik', prostanoid, dan garam empedu hidrofobik seperti konjugat deoxycholate dan lithocholate. Rangsangan ini mengarah pada pengembangan gel musin pada dinding kandung empedu dan kemudian pengaturan tahap untuk nukleasi yang dipercepat, hal ini terjadi bersama dengan hipomotilitas yang menyebabkan akumulasi lumpur empedu dan kegagalan evakuasi lengkap yang menyebabkan pembentukan batu empedu (Venneman & Erpecum, 2010; Attri, et al., 2021).

2. Batu Empedu Pigmen Hitam

Batu pigmen hitam terbentuk dalam empedu steril di kandung empedu. Gangguan motilitas kandung empedu tidak berkontribusi disini tidak seperti pada batu kolestrol. Batu pigmen hitam utamanya terdiri dari kalsium bilirubin. Komponen penting lainnya adalah kalsium karbonat dan kalsium fosfat dalam kompleks polimer dengan glikoprotein musin. Bilirubin yang merupakan produk pemecahan hemoglobin, dikonjugasi di hati menjadi bilirubin monoglukuronida dan selanjutnya menjadi bilirubin diglukuronida yang larut dalam air. Bilirubin tak terkonjugasi sukar larut dalam air. Keluaran pigmen empedu meningkat 10 kali lipat pada hemolisis dan sebagian besar menjadi monokonjugat yang lebih banyak dihidrolisis oleh glukuronidase endogen, hal ini menimbulkan tingkat pigmen tak terkonjugasi yang sangat tinggi melebihi kelarutan bilier. Garam kalsium asam yang tidak larut $[Ca (HUCB)_2]$ terbentuk pada nilai pH khas kandung empedu. Supersaturasi yang tidak fisiologis terjadi karena peningkatan produk ion kalsium dan spesies asam mono dari bilirubin tak terkonjugasi. Prevalensi batu pigmen meningkat seiring bertambahnya usia dan bergantung pada jenis kelamin. Studi

eksperimental menunjukkan bahwa tidak ada cacat motilitas kandung empedu dalam pembentukan batu pigmen hitam, namun, hipersekresi musin terjadi sebagai respons terhadap kadar bilirubin tak terkonjugasi yang tinggi atau sitotoksitas sel mukosa dari presipitat paling awal. Nukleasi dimulai pada kriptus kelenjar mukosa kandung empedu di mana gel musin terakumulasi terlebih dahulu. Supersaturasi bilier karena gangguan pengasaman empedu hepatic dengan garam organik terjadi yang ditunjukkan dengan adanya kristal kalsium karbonat dan fosfat dalam batu pigmen hitam. Komposisi batu pigmen hitam salah satunya 2-30% terdiri dari glikoprotein musin. Faktor yang berperan dalam pembentukan batu pigmen adalah sirosis alkoholik, disfungsi ileum, penuaan, hiposekresi garam empedu, solubilisasi bilirubin tak terkonjugasi yang rusak, gangguan pengikatan ion kalsium, hemolisis, konjugasi bilirubin yang rusak, dan hiperbilirubinobilia enterik (Venneman & Erpecum, 2010; Attri, et al., 2021).

3. Batu Empedu Pigmen Coklat

Batu pigmen coklat terbentuk di saluran empedu. Batu pigmen coklat terdiri dari garam kalsium dari bilirubin tak terkonjugasi dan jumlah kolesterol dan protein yang bervariasi. Batu pigmen coklat berhubungan dengan infeksi bakteri kronis pada saluran empedu oleh *Escherichia coli*, *Bacteroides spp*, dan *Clostridium spp*, dan parasit *Opisthorchis veerrini*, *Clonorchis sinensis*, dan *Ascaris lumbricoides*. Bakteri di saluran empedu menghasilkan b-glukoronidase, fosfolipase A, dan asam empedu hidrolase yang menyebabkan peningkatan jumlah bilirubin tak terkonjugasi, asam palmitat dan stearat, dan asam empedu tak terkonjugasi, yang dapat berhubungan secara kompleks dengan kalsium dan selanjutnya menghasilkan pembentukan batu. Stasis di saluran empedu terjadi karena batu sekunder dari kandung empedu, atau karena disfungsi sfingter Oddi atau infeksi parasit dan kemudian diikuti oleh infeksi bakteri anaerob yang menyebabkan akumulasi gel musin dan sitoskeleton bakteri di saluran empedu. Enzim bakteri

fosfolipase A dan glukuronidase menghidrolisis lipid bilier yang mengandung ikatan amida atau ester yang menghasilkan nukleasi kristal kolesterol monohidrat. Parasit dalam saluran empedu dapat merangsang pembentukan batu oleh lapisan kalsifikasi telur parasitis, yang dapat berfungsi sebagai nidus dan meningkatkan pengendapan kalsium bilirubin (Venneman & Erpecum, 2010; Attri, et al., 2021).

2.1.3. Faktor Resiko Kolelitiasis

Pembentukan batu empedu merupakan hasil dari berbagai interaksi antara faktor genetic dan faktor lingkungan. Faktor risiko tradisional untuk batu empedu adalah empat "F" yaitu *female, fertile, fat, forty*. Beberapa peneliti telah menambahkan "F" kelima, yaitu *fair skin* atau kulit putih. Terdapat berbagai faktor risiko intrinsik dan ekstrinsik selain faktor risiko tradisional tadi yang dapat menjadi penyebab batu empedu, faktor – faktor tersebut adalah genetik, paritas, penurunan berat badan yang cepat, obat seperti terapi pengganti estrogen dan pil kontrasepsi oral, nutrisi parenteral total, diabetes mellitus tipe 2, sindrom metabolik, dislipidemia, hiperinsulinemia, peningkatan sirkulasi enterohepatik bilirubin, motilitas kandung empedu yang rusak, infeksi hepatitis B, infeksi hepatitis C, sirosis dan menopause (Attri, et al., 2021; Pak & Lindseth, 2016; Hung, et al., 2011).

Batu empedu sepuluh kali lebih mungkin terjadi pada orang berusia 40 tahun ke atas karena terjadinya penurunan aktivitas kolesterol 7 α -hidroksilase, yang merupakan enzim pembatas untuk sintesis asam empedu. Penurunan aktivitas enzimatik tersebut dan peningkatan kolesterol bilier mengakibatkan individu yang sudah tua mengalami saturasi kolesterol dan penurunan mobilitas pengosongan kandung empedu.

Jenis kelamin adalah faktor risiko yang paling menonjol untuk penyakit batu empedu. Wanita umumnya berisiko lebih tinggi terkena kolelitiasis daripada pria karena kadar estrogen alami wanita lebih tinggi, multiparitas dan konsumsi kontrasepsi oral berbasis estrogen.

Kolesterol merupakan zat yang paling umum pada batu empedu. Kolesterol adalah jenis lipid yang disintesis terutama di hati, dan diekskresikan hanya melalui sistem bilier. Faktor yang berhubungan dengan pembentukan batu empedu kolesterol adalah hipersekresi dan supersaturasi kolesterol, konsentrasi garam empedu dan fosfolipid, nukleasi kristal, dismotilitas kandung empedu, dan fungsi absorpsi dan sekresi kandung empedu. Kolesterol tinggi, LDL tinggi, dan kadar HDL rendah diduga dapat meningkatkan ekskresi kolesterol dengan empedu dan menyebabkan penyakit batu empedu kolesterol. Kadar kolesterol serum, LDL, HDL, dan trigliserida tidak menunjukkan korelasi yang sederhana dengan pembentukan batu empedu kolesterol, melainkan hubungan yang multifaktorial, kompleks, dan juga bergantung pada sifat-sifat individu lainnya (Pak & Lindseth, 2016).

Bilirubin bilier memiliki peran penting dalam pembentukan batu empedu. Bilirubin empedu dan kalsium dapat bergabung untuk membentuk garam kalsium bilirubin, yang kemudian dapat berubah menjadi batu empedu pigmen. Peningkatan produksi bilirubin dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit batu empedu. Susunan kondisi hemolitik, yang ditandai dengan tingginya kadar bilirubin sekunder plasma dan yang menyebabkan pemecahan hemoglobin bebas, telah dikaitkan secara signifikan dengan peningkatan risiko batu empedu. Derajat hiperbilirubinemia mencerminkan derajat disfungsi hati yang mempengaruhi fungsi nutrisi dan retikuloendotelial (Stender & Schmidt, 2013).

2.1.4. Manifestasi Klinis Kolelitiasis

Beberapa penelitian menyatakan bahwa sebagian besar penderita kolelitiasis tidak menunjukkan gejala, namun sebagian lainnya mengeluhkan rasa sakit di perut. Nyeri yang dirasakan pasien adalah nyeri kolik dengan episode intermiten konstan, tajam, dan nyeri perut pada kuadran kanan atas atau *right upper quadran* (RUQ). Nyeri kolik ini disebabkan oleh tersumbatnya aliran empedu dari kandung empedu karena adanya batu, atau saat batu masuk ke

dalam saluran empedu dan menyumbat saluran tersebut. Peradangan juga dapat terjadi karena adanya batu di kandung empedu yang menyebabkan rasa sakit. Rasa sakit dapat menyebar ke punggung tengah, skapula, atau bagian atas bahu, disertai dengan mual dan muntah (Tanaja, et al., 2022).

Pasien mungkin juga datang dengan demam dan nyeri tekan di atas kandung empedu (dikenal sebagai tanda Murphy). Apabila terdapat demam, takikardia persisten, hipotensi, atau icterus dalam keluhan pasien, maka perlu dilakukan pencarian komplikasi kolelitiasis. Komplikasi ini termasuk kolesistitis, kolangitis, pankreatitis, atau penyebab sistemik lainnya. Dispepsia dan jaundice juga dapat muncul pada beberapa pasien kolelitiasis (Azriyantha & Manjas, 2022) (Pimpale, et al., 2019).

2.1.5. Diagnosis Kolelitiasis

2.1.5.1. Anamnesis

Pasien kolelitiasis biasanya datang dengan gejala kolik bilier dengan episode intermiten konstan, tajam, nyeri perut pada bagian *Right Upper Quadrant* (RUQ) serta sering dikaitkan dengan mual dan muntah). Pada umumnya temuan pemeriksaan fisik normal, dan hasil tes laboratorium normal. Kolik bilier biasanya disebabkan oleh kontraksi kandung empedu sebagai respons terhadap beberapa bentuk stimulasi yang memaksa batu berpindah dari kandung empedu menuju ke dalam pembukaan duktus kistik, yang menyebabkan peningkatan tegangan dan tekanan dinding kandung empedu sehingga mengakibatkan nyeri yang dikenal sebagai kolik bilier. Batu seringkali jatuh kembali ke kandung empedu saat kandung empedu sedang rileks. Rasa sakitnya mereda dalam waktu 30 hingga 120 menit (Tanaja, et al., 2022)

Makanan berlemak adalah pemicu umum untuk kontraksi kandung empedu. Rasa sakit biasanya dimulai dalam waktu satu jam setelah makan berlemak dan dapat berlangsung dari satu sampai lima jam. Hubungan dengan makanan tidak universal, pada sebagian besar pasien mengalami

rasa sakit di malam hari. Frekuensi episode yang berulang bervariasi, kebanyakan pasien tidak memiliki gejala setiap hari dan hanya 20% yang memiliki gejala (Jones, et al., 2022).

2.1.5.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik diperlukan guna membedakan nyeri bilier akibat kolesistitis akut, kolelitiasis tanpa komplikasi atau komplikasi lainnya. Pada kolik bilier tanpa komplikasi, pasien tidak mengalami demam dan pada saat dilakukan pemeriksaan abdomen sederhana tidak ditemukan *rebound* atau *guarding*. Kolesistitis akut terjadi ketika batu terlepas dari ductus kistik yang menyebabkan kandung empedu menjadi besar dan meradang. Pasien mungkin datang dengan demam, nyeri di RUQ dan nyeri tekan di atas kandung empedu (*Murphy's sign*). Perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut bila terdapat demam, takikardia yang menetap, hipotensi, atau icterus, karena gejala tersebut berhubungan dengan komplikasi kolelitiasis, termasuk kolesistitis, kolangitis, pankreatitis, atau penyebab sistemik lainnya (Littlefield & Lenahan, 2019)

2.1.5.3. Pemeriksaan Penunjang

Tes Laboratorium diperlukan untuk mengevaluasi kolelitiasis meliputi pemeriksaan darah lengkap, Comprehensive Metabolic Panel (CMP), Prothrombin Time (PT) Partial Thromboplastin Time (PTT), lipase, amilase, alkaline phosphatase (ALP), bilirubin total, analisis urin.

Ultrasonografi (USG) menjadi lini pertama dan modalitas terbaik untuk mendeteksi dan mendiagnosis kolelitiasis. Sebuah studi sistematis menyebutkan bahwa USG memiliki sensitivitas 84% sampai 89% dan spesifisitas 99%, lebih baik dibandingkan dengan modalitas lain. Kolelitiasis pada USG memiliki penampilan struktur hyperechoic di dalam kandung empedu dengan bayangan akustik di distal. Endapan di kandung empedu juga dapat terlihat berupa lapisan hyperechoic di dalam kandung empedu. Endapan tidak menghasilkan bayangan akustik. Tanda-tanda lain

yang dapat muncul seperti dinding anterior kandung empedu menebal (lebih besar dari 3 mm), adanya cairan pericholecystic, atau Murphy's sign sonografi positif, dapat dicurigai sebagai kolesistitis akut. Pengukuran besar batu dapat diperoleh dengan USG. Ukuran normalnya adalah 4 mm pada pasien normal hingga usia 40 tahun, setiap bertambahnya dekade kehidupan, maka bertambah 1mm.

Foto polos abdomen tidak menambah sensitivitas atau spesifisitas untuk mendiagnosis kolelitiasis atau kolesistitis, namun dapat membantu dalam menentukan apakah ada dilatasi dan dapat mendeteksi peradangan atau komplikasi pancreas seperti adanya massa, kista semu, atau nekrosis. Foto polos juga berguna jika USG RUQ menyingkirkan penyakit bilier dan penyebab lain dari nyeri perut sedang dicari.

Endoskopi atau magnetic retrograde cholangiopancreatography (ERCP/MRCP) dapat dilakukan saat menangani pasien dengan penyakit kuning (jaundice) dan CBD yang melebar atau dugaan kolangitis, tetapi biasanya diperoleh setelah USG. ERCP merupakan tes invasive yang membutuhkan penggunaan pewarna kontras tetapi juga memiliki keuntungan untuk penatalaksanaan jika patologi ditemukan (misalnya stenting, ekstraksi batu, biopsi). MRCP tidak invasif dan tidak memerlukan pewarna kontras (Tanaja, et al., 2022; Ibrahim, et al., 2018).

2.1.5.4. Diagnosis Banding

Pertimbangan yang matang harus dilakukan bahwa patologi intra-abdominal dan ekstra-abdomen dapat muncul dengan bentuk nyeri perut bagian atas, dan kondisi ini dapat terjadi bersamaan dengan kolelitiasis. Penyakit berbeda yang patut untuk dipertimbangkan adalah penyakit tukak lambung, pankreatitis (akut atau kronis), hepatitis, dispepsia, penyakit refluks gastroesofageal (GERD), sindrom iritasi usus, spasme esofagus, pneumonia, nyeri dada jantung, dan ketoasidosis diabetikum (Heuman , 2019).

Penyakit lain yang dapat menjadi diagnosis banding dari kolelitiasis adalah:

1. Radang usus buntu
2. Striktur Saluran Empedu
3. Tumor Saluran Empedu
4. Ketoasidosis diabetik
5. Pengobatan Gastroenteritis Darurat
6. Spasme esofagus
7. Kanker kandung empedu
8. Sindrom iritasi usus
9. Kanker pankreas
10. Penyakit Ulkus Peptikum (Tanaja, et al., 2022)

2.1.6. Tata Laksana Kolelitiasis

Penatalaksanaan kolelitiasis dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu kolelitiasis asimtomatik dan simtomatik. Tata laksana yang dapat dilakukan untuk kolelitiasis asimtomatik adalah monitoring dan mengharuskan pasien untuk dikonseling mengenai gejala kolik bilier serta memberikan informasi tentang kapan harus mencari perawatan medis. Kolelitiasis tanpa komplikasi dapat diobati secara akut dengan analgesik oral atau parenteral di unit gawat darurat atau pusat perawatan darurat setelah diagnosis ditegakkan dan diagnosis banding disingkirkan. Pasien juga harus diberikan saran diet untuk mengurangi kemungkinan episode berulang dan dirujuk ke ahli bedah umum untuk kolesistektomi laparoskopik elektif. Saat ini, kolesistektomi laparoskopik adalah standar perawatan bagi sebagian besar pasien rawat jalan (Parkin, et al., 2017; Krunger, 2018)

Tatalaksana yang dapat dilakukan untuk pasien simtomatik adalah perlu dilakukan pemeriksaan yang konsisten dengan perawatan di rumah sakit, konsultasi bedah dan antibiotik intravena. Konsultasi mengenai keluhan gastrointestinal dan melakukan pemeriksaan ERCP atau MRCP. Pasien dengan kolangitis asenden akut biasanya tampak sakit dan septik, sering juga

memerlukan resusitasi agresif dan perawatan tingkat ICU di samping intervensi bedah untuk mengurangi infeksi pada saluran empedu. Perawatan medis dengan ursodeoxycholic acid merupakan pilihan bagi pasien yang memiliki batu kurang dari satu cm dengan kandungan kolesterol tinggi, tetapi membutuhkan waktu 9-12 bulan untuk melarutkan batu pada banyak kasus. Lithotripsy gelombang kejut ekstrakorporeal merupakan pilihan untuk kolelitiasis non-kalsifikasi (Yeh, et al., 2019)

2.1.7. Komplikasi dan Prognosis Kolelitiasis

Dua persen pasien kolelitiasis yang asimtomatik akan berubah menjadi kolelitiasis yang simtomatik, tetapi kurang dari 50% pasien kolelitiasis akan mengalami gejala. Gejala yang paling umum adalah kolik bilier daripada komplikasi bilier utama. Setelah gejala bilier dimulai, mereka cenderung kambuh dan terjadi nyeri kembali pada 20 hingga 40% pasien per tahun. Angka kematian setelah kolesistektomi laparoskopik saat ini kurang dari 1%, namun, tingkat kolesistektomi darurat adalah lebih dari 10%.

Komplikasi yang dapat muncul dari kolelitiasis adalah kolesistitis, koledokolitiasis, kolangitis, pankreatitis, infeksi saluran empedu dan penyakit kuning, kanker kandung empedu hernia insisional, dan nyeri kuadran kanan atas kronis (Jones, et al., 2022) (Lindenmeyer, 2021).

2.1.8. Bilirubin

Bilirubin adalah metabolit penting dari heme ferroprotoporphyrin IX yang merupakan sebuah kompleks koordinasi yang berfungsi untuk mengkoordinasikan besi dalam berbagai protein. Bilirubin dan metabolitnya memberikan warna kuning yang khas pada empedu dan feses serta urin. Bilirubin berasal dari dua sumber utama, 80% dari pemecahan hemoglobin dalam sel darah merah tua, dan sel eritroid yang dihancurkan sebelum waktunya di sumsum tulang, dan sisanya berasal dari pergantian berbagai protein yang mengandung heme yang ditemukan di jaringan lain, terutama hati dan otot. Protein ini termasuk mioglobin, sitokrom, katalase,

peroksidase, dan triptofan pirolase. Setiap harinya sekitar 4 mg/kgbb bilirubin diproduksi tubuh.

Bilirubin dihasilkan oleh reaksi degradasi katalitik sekuensial dua tahap yang utamanya diproduksi di sel – sel sistem retikuloendotelial, terutama di limpa, sel fagosit dan sel Kupffer hati (Kalakonda, et al., 2021). Sekitar 80% bilirubin berasal dari degradasi hemoglobin eritrosit dalam sistem retikuloendotelial, 20% sisanya berasal dari eritropoiesis yang tidak efisien di sumsum tulang dan degradasi protein heme lainnya.

Bilirubin tak terkonjugasi yang tidak larut dalam air yang terikat pada albumin diangkut ke hati dari plasma. Bilirubin terikat pada ligandin pada sitoplasma hepatosit, dan diangkut ke retikulum endoplasma tempat berlangsungnya konjugasi dengan asam glukuronat. Konjugasi dikatalisis oleh enzim uridine diphosphate glycosyltransferase, anggota keluarga enzim dalam retikulum endoplasma dan selubung nukleus hepatosit

Ekskresi bilirubin terkonjugasi ke dalam empedu dimediasi oleh transporter yang bergantung pada ATP yang diidentifikasi sebagai protein MRP2/cMOAT terkait resistensi multiobat dan juga oleh transporter penghabisan kaset pengikat ATP (ABC) ABCG2. MRP2 dikodekan oleh ABCC2 dan diekspresikan dalam kondisi fisiologis pada membran apikal (kanalicular) hepatosit dan, pada tingkat yang jauh lebih rendah, di ginjal, duodenum, ileum, otak, dan plasenta (Sticova & Jirsa, 2013).

Bilirubin serum diukur secara spektrofotometri ketika molekul mengalami reaksi dengan reagen diazo yang menyebabkan pemecahan tetrapirrol menjadi dua azodipirrol. Strip kimia dengan garam diazonium dalam urin bereaksi dengan bilirubin yang dapat digunakan untuk menghasilkan pewarna azo merah, dengan saturasi yang sesuai dengan nilai bilirubin. Reaksi ini disebut sebagai "Van den Bergh.", bilirubin tak terkonjugasi bereaksi lambat dengan reagen diazo sebagai jembatan karbon pusat bilirubin

terkubur dalam ikatan hydrogen, sebaliknya bilirubin terkonjugasi tidak memiliki ikatan hidrogen ini, sehingga reaksi terjadi dengan cepat bahkan tanpa adanya akselerator. Penambahan akselerator seperti kafein atau metanol mengganggu ikatan hidrogen, dan reaksi cepat selesai menghasilkan nilai bilirubin total. Bilirubin tak terkonjugasi diukur dengan mengurangi fraksi yang bereaksi langsung dari total bilirubin. Hasil negatif palsu dapat dikaitkan dengan nitrat urin, urin asam dengan pH di bawah 5,5, penggunaan antibiotik, yang menurunkan flora usus, oksidasi oleh vitamin C. Hasil positif palsu dapat dikaitkan dengan zat berwarna tinggi yang dapat menutupi hasil seperti phenazopyridine, indicans, klorpromazin, atau metabolit etodolac yang menyebabkan perubahan warna urin menjadi kemerahan (Kalakonda, et al., 2021; Holiat & John, 2021).

Hasil tes bilirubin dinyatakan sebagai bilirubin langsung, tidak langsung atau total. Bilirubin total adalah kombinasi dari bilirubin langsung dan tidak langsung. Hasil normal untuk tes bilirubin total adalah 1,2 miligram per desiliter (mg/dL) untuk orang dewasa dan biasanya 1 mg/dL untuk mereka yang berusia di bawah 18 tahun. Kadar bilirubin yang lebih rendah dari normal biasanya tidak menjadi masalah. Peningkatan kadar bilirubin dapat mengindikasikan kerusakan hati atau penyakit (Kalakonda, et al., 2021).

2.1.9. Kolelitiasis Dengan Kadar Bilirubin Total

Pasien dengan kolesistitis akut dan kolelitiasis simtomatik menunjukkan peningkatan bilirubin total. Perubahan inflamasi kandung empedu yang memburuk dapat menyebabkan peningkatan bilirubin. Kolelitiasis berimplikasi pada cedera hepatoseluler karena obstruksi duktus biliaris besar ekstra hepatic kronis (Rangaswamy, et al., 2017).

Saluran empedu adalah tabung yang membawa empedu ke usus kecil. Bilirubin atau kolesterol dapat membentuk batu yang menyumbat saluran, hal ini dapat menyebabkan peningkatan bilirubin karena batu menjadi impaksi di duktus sistikus dan terus-menerus menghalanginya, sehingga

terjadi peradangan akut. Stasis empedu memicu pelepasan enzim hati misalnya serum 5NT, ALP, AST, ALT bersama dengan kadar bilirubin serum. Buruknya perubahan inflamasi pada kandung empedu juga dapat menyebabkan peningkatan bilirubin. Kerusakan hati pada pasien kolelitiasis diduga sebagai akibat dari obstruksi duktus biliaris besar ekstra hepatic kronik dengan atau tanpa episode kolangitis berulang dan pada akhirnya dapat berkembang menjadi sirosis bilier sekunder (Gillaspie, et al., 2018; Kaseem, et al., 2011).

2.1.10. Gamma Glutamyl Transferase

Gamma glutamyl transferase atau GGT merupakan enzim hati yang terletak di dalam membrane plasma dari sebagian besar sel dan jaringan organ, tetapi umumnya GGT ditemukan di hepatosit. Gamma-glutamyltransferase juga ditemukan dalam cairan ekstraseluler yang melekat pada lipoprotein dan molekul pembawa albumin. Peran utama GGT adalah katabolisme ekstraseluler glutathione, dan sebagai antioksidan tiol utama yang memungkinkan asam amino prekursor diasimilasi dan digunakan kembali untuk sintesis glutathione intraseluler. Glutathione berperan dalam melindungi sel terhadap oksidan yang dihasilkan selama metabolisme normal. Reaksi yang dikatalisis oleh GGT adalah transfer residu glutamil melalui asam gamma karboksilat glutamat ke amina atau asam amino lain ke akseptor, maka dari itu dapat mempertahankan kadar glutathione yang cukup. Gamma-glutamyltransferase juga terlibat dalam transfer asam amino melintasi membran sel dan metabolisme leukotriene. Cedera hati atau penyumbatan saluran empedu dapat menyebabkan akumulasi GGT di hati dan sekresi GGT berlebih ke dalam sirkulasi (Kunutsor, 2016).

Batas yang direkomendasikan untuk batas normal GGT adalah 0-30 U/L. Peningkatan nilai GGT yang bersirkulasi secara rutin dan luas digunakan untuk membantu menunjukkan potensi penyakit hati atau bilier. Sebuah tinjauan komprehensif oleh Whitfield pada tahun 2001 menggambarkan bahwa GGT memiliki peran sebagai penanda disfungsi hati, kondisi saluran

empedu, dan konsumsi alkohol. Whitfield juga menjelaskan bahwa peningkatan GGT dapat berkaitan dengan risiko penyakit jantung koroner, diabetes tipe-II (T2D), dan stroke. Kerusakan pada membran sel darah merah dapat terjadi ketika nilai GGT meningkat yang menyebabkan pelepasan logam transisi yang berpotensi toksik, yang selanjutnya dapat mengakibatkan reaksi berantai dan prooksidasi. Peningkatan tingkat prooksidasi dapat menyebabkan kerusakan sel, jaringan, dan DNA hilir yang disebabkan oleh stres oksidatif dan nitrosatif dan pembentukan spesies oksigen reaktif yang merusak atau oksida nitrat, hal ini sering terjadi pada banyak penyakit kronis (Kunutsor, 2016; Koenig & Seneff, 2015).

2.1.11. Kolelitiasis Dengan Kadar Gamma Glutamyl Transferase

Pasien kolelitiasis rata-rata tidak menunjukkan gejala. Kolelitiasis adalah penyakit saluran empedu jinak yang umum, dengan proses patologisnya yang menyebabkan cedera saluran empedu dan perubahan berbagai enzim metabolisme dalam sel epitel saluran empedu, di antaranya GGT, ALP, dan indikator enzim hati lainnya (Lin, et al., 2022).

LFT atau *Liver Function Tests* telah digunakan sebagai evaluasi pra operasi rutin untuk operasi kandung empedu sebagai alat untuk memeriksa status fungsional hati. Gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase, dan total bilirubin adalah prediktor independen kerusakan hati. Nilai LFT yang abnormal terjadi karena cedera hepatoseluler pada pasien kolelitiasis biasanya berkaitan dengan cedera yang berhubungan dengan Kolelitiasis. Tekanan pada saluran bilier yang tinggi dapat menyebabkan gangguan sekresi empedu, retensi asam empedu dan poptosis atau nekrosis hepatosit. Stres oksidatif juga dapat menjadi alasan dari terjadinya cedera hati, hal ini menggambarkan bahwa peradangan di kandung empedu menginduksi peradangan pada jaringan hati yang berdekatan. Cedera hepatoseluler pada pasien kolelitiasis ini tampaknya merupakan fenomena reaktif sementara akibat serangan kolesistitis sebelumnya yang terkait dengan kolelitiasis (Thapa PB, 2010; Rangaswamy, et al., 2017).

2.1.12. Alkaline Phosphatase

Alkaline Phosphatase adalah sekelompok isoenzim, terletak di lapisan luar membran sel yang mengkatalisis hidrolisis ester fosfat organik yang ada di ruang ekstraseluler. Seng dan magnesium adalah co-faktor penting dari enzim ini. Meskipun alkaline phosphatase terdapat di jaringan tubuh yang berbeda dan memiliki sifat fisikokimia yang berbeda, mereka adalah isoenzim sejati karena mengkatalisis reaksi yang sama. Sifat ALP di dalam hati adalah sitosol dan terdapat dalam membran kanalikuli hepatosit. Mayoritas alkaline phosphatase dalam serum dilepaskan dari hati dan tulang, dan dalam jumlah kecil dari usus.

Alkaline phosphatase diklasifikasikan sebagai tipe spesifik jaringan dan non spesifik jaringan. Alkaline phosphatase yang ditemukan di usus, plasenta, dan jaringan germinal bersifat spesifik jaringan, hal ini berarti mereka hanya ditemukan di jaringan di mana mereka diekspresikan dalam kondisi fisiologis. Alkaline Phosphatase dapat keluar menuju sirkulasi ketika terjadi peningkatan stimulasi produksi. Alkaline phosphatase nonspesifik jaringan membentuk sebagian besar fraksi yang bersirkulasi dalam serum oleh karena itu dapat dijadikan untuk melihat kepentingan klinis.

Kisaran normal untuk ALP bervariasi dari satu laboratorium ke laboratorium lainnya. Satu rentang referensi umum adalah dari 44 hingga 147 unit internasional per liter (IU/L), tetapi beberapa organisasi merekomendasikan kisaran 30 hingga 120 IU/L. Peningkatan kadar ALP dapat berkisar dalam tingkat keparahan, tingkat ALP yang sangat tinggi sering berarti terjadi kerusakan hati atau kelainan tulang, tingkat yang sedikit meningkat dapat disebabkan oleh banyak faktor yang berbeda. Tingkat ALP yang tinggi dapat mengindikasikan bahwa ada kerusakan pada hati. Kerusakan hati menciptakan jenis ALP yang berbeda dari gangguan tulang, salah satu pendekatan yang dapat dilakukan untuk membedakannya dengan menggunakan pengukuran aktivitas enzim yang meningkat sesuai

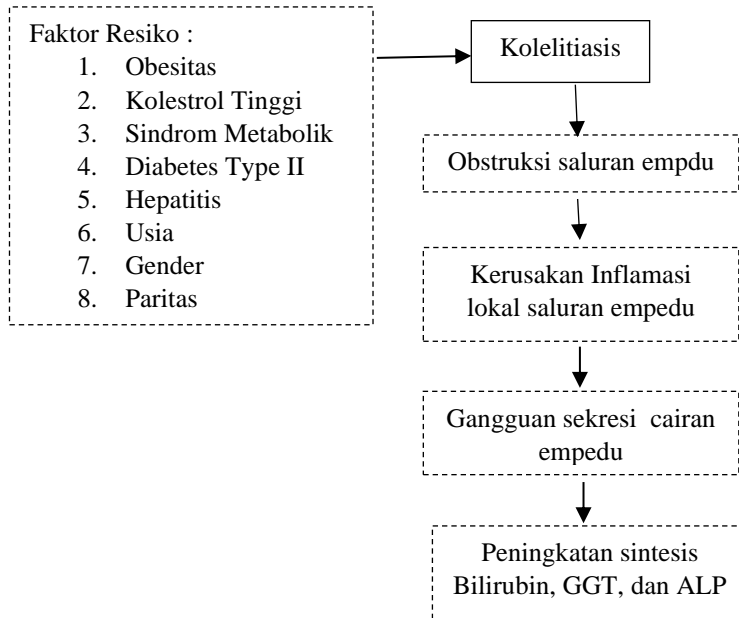
dengan fosfatase alkali hati seperti 5NT dan GGT. Enzim-enzim ini tidak meningkat pada kelainan tulang dan berkorelasi baik dengan kelainan hepatobilier. Serum GGT sangat sensitif terhadap penyakit saluran empedu tetapi kurang spesifik untuk gangguan hati (Lowe, et al., 2021; Cleveland, 2021).

2.1.13. Kolelitiasis Dengan Kadar ALP

Mekanisme peningkatan alkaline phosphatase pada gangguan hepatobilier masih menjadi bahan perdebatan. Penelitian telah secara meyakinkan menunjukkan bahwa hal itu disebabkan oleh peningkatan sintesis enzim dan bukan karena penurunan ekskresi enzim di hepatobilier. Peningkatan aktivitas enzim hati terbukti paralel dengan peningkatan aktivitas alkali fosfatase serum, hal ini terjadi terutama karena peningkatan translasi mRNA alkaline phosphatase yang dimediasi oleh peningkatan konsentrasi asam empedu dan peningkatan sekresi alkaline phosphatase ke dalam serum melalui kebocoran kanalikuli ke dalam sinusoid hepatic. Mekanisme yang mempercepat pelepasannya ke dalam sirkulasi belum banyak dijelaskan. Studi melaporkan bahwa vesikel yang mengandung alkaline phosphatase, dan banyak enzim yang terikat pada membran sinusoidal, ditemukan dalam serum pasien dengan kolestasis. Alkaline phosphatase baru disintesis sebagai respons terhadap obstruksi bilier, kadar serumnya mungkin normal pada fase awal obstruksi bilier akut bahkan ketika aminotransferase serum sudah mencapai puncaknya (Lowe, et al., 2021).

2.2. Kerangka Penelitian

2.2.1. Kerangka Teori



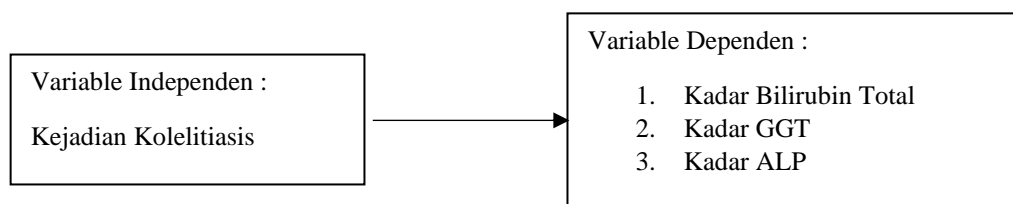
Gambar 2. Kerangka Teori Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar Bilirubin Total, GGT, dan ALP

(Gillaspie, et.al., 2018; Lowe, el.al., 2021; Ragaswamy, el.al.,2017)

Ket :

 : Tidak diteliti

2.2.2. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep Hubungan Kolelitiasis dengan Kadar Bilirubin Total, GGT, dan ALP

2.3. Hipotesis

1. H₀ : Tidak terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total di RS Abdoel Moeloek

Ha : Terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total di RS Abdoel Moeloek

2. H0 : Tidak terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar GGT di RS Abdoel Moeloek

Ha : Terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar GGT di RS Abdoel Moeloek

3. H0 : Tidak terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar ALP di RS Abdoel Moeloek

Ha : Terdapat hubungan antara kolelitiasis dengan kadar ALP di RS Abdoel Moeloek

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan rancangan penelitian observasional melalui pendekatan *studi analytic cross-sectional study*. Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, GGT dan ALP

3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengambilan data penelitian ini akan dilakukan pada bulan November - Desember 2022 di Ruang Rekam Medik Rumah Sakit Abdoel Moeloek, Bandar Lampung

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi merupakan wilayah generalisasi yang di dalamnya terdapat objek atau subjek yang memiliki karakteristik tertentu yang telah ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari (Sugiyono, 2013). Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelompok pasien yang pada tahun 2019-2021 memiliki hasil pemeriksaan bilirubin total, GGT, dan ALP serta USG dan/atau CT Scan Abdomen di Rumah Sakit Abdoel Moeloek

3.3.2. Sampel

Sampel merupakan sejumlah bagian dari karakteristik yang dimiliki oleh populasi penelitian tersebut (Sugiyono, 2013). Sampel digunakan untuk

mendapatkan generalisasi melalui metode estimasi yang dilakukan berdasarkan pengukuran terhadap keadaan nyata yang ruang lingkungannya terbatas (Siyoto & Sodik, 2015). Sampel penelitian yang digunakan adalah subjek dari populasi yang dipilih yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan peneliti

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan bilirubin total, GGT, dan ALP serta USG dan/atau CT Scan Abdomen sebagai penentu pasien tersebut menderita kolelitiasis pada rentang waktu Januari 2019 – Desember 2021

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Pasien dengan data pada rekam medik tidak lengkap

3.3.2.3. Besar Sample

Tabel 1. Perhitungan Sample Tiap Variable

Hubungan	Jenis Pertanyaan	Rumus besar sample	Besar Sample
Kolelitiasis dengan bilirubin	Komparatif kategorik	$\left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$	Kesalahan Tipe I : 5% Kesalahan Tipe II : 20% P2 : 35% P1 - P2 : 35% n1 = n2 = 31
Kolelitiasis dengan GGT	Komparatif kategorik	$\left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$	Kesalahan Tipe I : 5% Kesalahan Tipe II : 20% P2 : 40% P1 - P2 : 20% n1 = n2 = 8
Kolelitiasis dengan ALP	Komparatif kategorik	$\left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$	Kesalahan Tipe I : 5% Kesalahan Tipe II : 20% P2 : 50% P1 - P2 : 20% n1 = n2 = 10

Terdapat tiga variable yang digunakan dalam penelitian ini, setiap variable memiliki hasil perhitungan yang berbeda, maka diambil nilai yang terbesar yaitu 31. Terdapat dua kategori, yaitu kolelitiasis dan tidak kolelitiasis, maka jumlah tersebut dilali dua menjadi 62.

3.4. Metode Pengumpulan Data

Pengambilan data dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Jenis data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi di Rumah Sakit Abdoel Moeloek

3.5. Identifikasi Variable Penelitian

Variable dapat dibedakan menjadi dua, yaitu variable bebas dan variable terikat (Priyono, 2008). Variable bebas adalah variable yang mempengaruhi variable terikat. Variable terikat merupakan variable yang dipengaruhi oleh variable bebas (Sugiyono, 2013). Identifikasi variable pada penelitian ini adalah :

- a. Variable Bebas : Kejadian Kolelitiasis
- b. Variable Terikat : Kadar bilirubin, GGT dan ALP

3.6. Alat dan Bahan Penelitian

Data yang digunakan oleh peneliti berupa data sekunder, yaitu rekam medis yang didapat dari RS Abdoel Moeloek Bandar Lampung dengan periode waktu Januari 2019 – Desember 2021. Selain itu peneliti juga menggunakan aplikasi statistik untuk mengolah data yang didapatkan

3.7. Definisi Operasional Variable Penelitian

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variable	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Sumber Data	Hasil Ukur	Skala
1	Kolelitis	Batu di kandung atau saluran empedu	USG / CT Scan Abdomen	Adanya batu dengan gambaran penampakan struktur <i>hyperechoic</i> dengan bayangan akustik distal.	Rekam Medis	Kolelitiasis Tidak Kolelitiasis	Kategori Ordinal
2	Kadar Bilirubin Total	Kandungan bilirubin dalam darah dengan satuan mg/dl	<i>Automated Clinical Chemistry Analyzer</i>	Menggunakan metode DCA, bilirubin bereaksi dengan DCA membentuk senyawa Azo merah.	Rekam Medis	Normal : 0,2 hingga 1,2 mg/dL Meningkat : > 1,2 mg/dl	Kategori Ordinal
5	Kadar GGT	Kandungan Gamma-glutamyltransferase (GGT) dalam darah dengan satuan unit per liter (U/L)	<i>Automated Clinical Chemistry Analyzer</i>	Metode Peningkatan Reaksi SZASZ. Gamma-GT mengkatalisasi transfer asam glutamate yang melepaskan 5-amino-2-nitrobenzoat, yang dapat diukur pada 405 nm.	Rekam Medis	Normal : 0-30 U/L Meningkat : > 30 U/L	Kategori Ordinal
6	Kadar ALP	Kandungan Alkali fosfatase dalam darah dengan satuan IU/L	<i>Automated Clinical Chemistry Analyzer</i>	Metode meningkatkan reaksi. Dalam kondisi basa, p-nitrofenol yang tidak berwarna diubah menjadi 4-nitrofenoksida, yang berwarna kuning pekat. Kepekatan sebanding dengan aktivitas ALP dalam sampel.	Rekam Medis	Normal : 44-147 U/L Meningkat: >147 IU/L	Kategori Ordinal

3.8. Cara Kerja Penelitian

1. Tahap Persiapan

Pada tahap persiapan setelah dilakukan seminar proposal dan disetujui selanjutnya mengajukan izin *ethical clearance* penelitian di FK Universitas Lampung

2. Tahap Pelaksanaan dan Pengumpulan Data

Pada tahap pelaksanaan dan pengumpulan data, setelah mendapatkan *ethical clearance* dari FK Universitas Lampung selanjutnya mengurus perizinan yang dibutuhkan untuk dapat mengakses rekam medis pasien di Rumah Sakit Abdoel Moeloek. Jika perizinan sudah disetujui dilakukan pemilihan dan pengambilan data dari rekam medis pasien yang didiagnosis Kolelitiasis pada periode tahun 2019 – 2021 serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3. Tahap Analisis dan Penulisan Hasil Penelitian

Setelah data didapatkan, dilakukan analisis data menggunakan aplikasi statistik SPSS dan penyusunan laporan hasil penelitian.

3.9. Teknik Analisis Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode analisis bivariat menggunakan *chi-square*.

1. Analisis Univariat

Analisis univariat memiliki tujuan untuk menjelaskan karakter dari masing-masing variable yang akan diteliti. Analisis adalah kegiatan merangkum kumpulan data menjadi ukuran tengah atau ukuran variasi yang selanjutnya dilakukan perbandingan dari gambaran-gambaran tersebut antara satu kelompok subjek dan kelompok subjek lainnya sesuai dengan tujuan penelitian (Hastono, 2007).

Analisis univariat yang akan dilakukan pada penelitian ini untuk menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variable. Variable yang akan diuji adalah peningkatan bilirubin, peningkatan GGT

dan peningkatan ALP sebagai variable independen serta kejadian kolelitiasis sebagai variable dependennya.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat adanya signifikansi dari hubungan antara variable. Pada penelitian ini digunakan uji chi-square karena variable yang digunakan berbentuk kategorik. Signifikansi sebesar 0,05 memiliki kesempatan untuk benar sebesar 95% dan untuk salah sebesar 5%. Probabilitas atau p-value dengan nilai $\leq 0,05$ maka H0 ditolak dan H1 diterima

3.10. Persetujuan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui surat persetujuan etik nomor 4314/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian mengenai hubungan kolelitiasis dengan kadar bilirubin total, *gamma glutamyl transferase*, dan *alkaline phosphatase* adalah sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara kolelitiasis dengan kadar bilirubin total
2. Terdapat hubungan yang signifikan antara kolelitiasis dengan kadar *gamma glutamyl transferase*
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara kolelitiasis dengan kadar *alkaline phosphatase*

5.2 SARAN

Adapun saran yang peneliti ajukan adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai manifestasi klinis yang dapat ditunjukkan dari peningkatan kadar Bilirubin Total, *gamma glutamyl transferase* dan *alkaline phosphatase* pada pasien Kolelitiasis
2. Praktisi kesehatan dapat melakukan monitoring kadar Bilirubin Total, *gamma glutamyl transferase* dan *alkaline phosphatase* kepada pasien kolelitiasis agar terhidar dari penyakit komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agganis, B., Lee, D. & Sepe, T. 2018. Liver Enzymes: No trivial elevations, even if asymptomatic. *Cleveland Clinic J Med* , 85(1):612-7.
- Aslam, H. M. et al., 2013. Assessment of gallstone predictor: comparative analysis of ultrasonographic and biochemical parameters. *International Archive Of Medicin*.12(8):89-97.
- Attri, M. R., Kumar, I. A., Din, F. M. & Raina, A. H., 2021. Pathophysiology of Gallstones. *Gallstones - Review and Recent Progress*. 78(5):112-20
- Azriyantha, M. R. & Manjas, A., 2022. Characteristics of Cholelithiasis Patients in Dr. Achmad Mochtar General. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research*.6(2):1405-10
- Behar, J., 2013. Physiology and Pathophysiology of the Biliary Tract: The Gallbladder and Sphincter of Oddi—A Review. *International Scholarly Research Notices*.5(1):47-62.
- Cleveland, 2021. Alkaline Phosphatase (ALP). [Online] Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/22029-alkaline-phosphatase-alp>. Diakses pada 2 Agustus 2022
- Coucke, E. M., Akbar, H., Kahloon, A. & Lopez, P. P., 2022. Biliary Obstruction. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Dhamnetiya, D., Goel, M. K., Dhiman, B. & Pathania, O. P., 2019. Gallstone disease and its correlates among patients attending teaching hospital of North India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 19(4):189-93.
- Gill, G. K. & Kaur, P., 2019. Evaluation Of Liver and Lipid Parameters in Cholelithiasis. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 89(7):64-7.
- Gillipsie, D. B., 2018. Total bilirubin trend as a predictor of common bile duct stones in acute cholecystitis and symptomatic cholelithiasis. *The American Journal of Surgery*,30(1):1-5.

- Gu, Q., Zhou, G. & Xu, T., 2020. Risk factors for gallstone disease in Shanghai. *Medicine (Baltimore)*.99(3):98-102
- Gyedu, A., Aday-Aboagye, K. & Badu-Peprah, A., 2015. Prevalence of cholelithiasis among persons undergoing abdominal ultrasound at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *African Health Sciences*.15(1): 246-52.
- Hastono, S. P., 2007. Analisis Data Kesehatan. Depok: Universitas Indonesia.
- Heuman, D. M., 2019. Gallstones (Cholelithiasis) Differential Diagnoses. <https://emedicine.medscape.com/article/175667-differential#:~:text=Diagnostic%20Considerations&text=Among%20the%20different%20entities%20to,chest%20pain%2C%20and%20diabetic%20ketoacidosis>. Diakses pada 2 Agustus 2022
- Holiat, G. J. & John, S., 2021. Bilirubinuria. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Hung, S. C. et al., 2011. Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study. *BMC Gastroenterology*.11(111):1-7
- Ibrahim, M., Sarvepalli, S. & Morris-stiff, G., 2018. Gallstones : Watch and wait, or intervene. *Cleveland Clinical Journal Medicine*. 85(4):323-31.
- Jones, M. W., Hannoodee, S. & Young, M., 2021. Anatomy, Abdomen and Pelvis Gallbladder. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Jones, M. W., Small, K., Kashyap, S. & Deppen, J. G., 2022. Physiology, Gallbladder. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Jones, M. W., Weir, C. B. & Ghassemzadeh, S., 2022. Gallstones (Cholelithiasis). Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Jovanović, P., Salkić, N., Zerem, E. & Ljuca, F., 2011. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. *Eur J Intern Med*. 20(22):110-4.
- Kalakonda, A., Jenkins, B. A. & John, S., 2021. Physiology, Bilirubin. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Kaseem, A. A. et al., 2011. Elevated Liver Enzymes in Patients with Cholecystitis. *AAMJ*. 9(3)158-170.
- Kementerian Kesehatan, 2018. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI Tahun 2018.

- Kharti, M., 2022. Gallstones (Cholelithiasis). <https://www.webmd.com/digestive-disorders/gallstones>. Diakses pada 25 November 2022
- Koenig, G. & Seneff, S., 2015. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease Markers*.42(10):111-9
- Krunger, A. J., 2018. Physicians infrequently miss choledocholithiasis prior to cholecystectomy in the United States. *Digestive and Liver Disease*.50(2):207-8
- Kunutsor, S. K., 2016. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within?. *Liver International*. 36(12):1723-34
- Lala, V., Goyal, A. & Minter, D. A., 2022. *Liver Function Test*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Lindenmeyer, C. C., 2021. Choledocholithiasis and Cholangitis. <https://www.merckmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/gallbladder-and-bile-duct-disorders/choledocholithiasis-and-cholangitis>. Diakses pada 2 Agustus 2022
- Lin, H., Zhou, X. & Zhang, Z., 2022. The Diagnostic Value of GGT-Based Biochemical Indicators for Choledocholithiasis with Negative Imaging Results of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *Molecular Imaging*. 8(3):116-24
- Littlefield, A. & Lenahan, C., 2019. Cholelithiasis: Presentation and Management. *Journal Midwifery Womens Health*.27(8):72-9
- Lowe, D., Sanvictores, T. & John, S., 2021. *Alkaline Phosphatase*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Mei, Y. et al., 2019. Combination of serum gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase in predicting the diagnosis of asymptomatic choledocholithiasis secondary to cholecystolithiasis.. *World journal of clinical cases*. 7(2):137-44.
- Moghaddam, A. A. et al., 2016. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Global Journal of Health Science*. 8(4)60-7.
- Moriles, K. E. & Azer, S. A., 2022. *Alanine Amino Transferase*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Mustafa, I. B., 2020. Biochemical changes in serum liver enzymes and total bilirubin cholelithiasis in hospitals in Khartoum. *Journal of The Faculty of Science and Technology (JFST)*. 2(7):132-44.

- National Health Service, 2021. Gallstones. <https://www.nhs.uk/conditions/gallstones/causes/>. Diakses pada 3 Agustus 2022
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017. Gallstones. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/gallstones/symptoms-causes#:~:text=What%20causes%20gallstones%3F,empty%20completely%20or%20often%20enough>. Diakses pada 3 Agustus 2022
- Olokoba, A. B., Bojuwoye, B. J., Olokoba, L. B. & Braimoh, K. T., 2009. Relationship between gallstone disease and liver enzymes. *Research Journal Medical Sciences*. 3(1):1-3.
- Pak, M. & Lindseth, G., 2016. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs*, 39(4):297-309.
- Parkin, E., Stott, M. & Brockbank, J., 2017. Patient-reported outcomes for acute gallstone pathology. *World Journal of Surgery*, 41(5):1234-8.
- Pimpale, R., Katakwar, P. & Akhtar, M., 2019. Cholelithiasis: causative factors, clinical manifestations and management. *International Surgery Journal*, 6(6):2133-8.
- Prabin, T., Dhiresh, M., Barsha, S. & Bikram, B., 2010. Serum Gamma glutamyl transferase and Alkaline phosphatase in Acute Cholecystitis. *Journal of Nepal Health Research Council*. 8(2):78-81.
- Priyono, 2008. *Metode Penelitian Kuantitatif*. Sidoarjo: Zifatama Publishing.
- Rangaswamy, R. et al., 2017. Impact of Biliary Calculi on the Liver. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11(4):4-7
- Reshetnyak, V. I., 2012. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World Journal of Hepatology*. 4(2):18-34.
- Sharma, H., Gupta, G. & Sharma, M. K., 2015. Correlation of Gallstone Characteristics with the Clinical Parameters in Cases of Cholelithiasis. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery*. 4(3):1-5.
- Siyoto, D. S. & Sodik, M. A., 2015. *Dasar Metodologi Penelitian*. Sleman: Literasi Media Publishing.
- Stender, S. & Schmidt, R. F., 2013. Extreme Bilirubin Levels as a Causal Risk Factor. *JAMA Internal Medicine*, pp. 1222-1228.
- Stender, S., Schmidt, R. F. & Mordestgaard, B. G., 2013. Extreme Bilirubin Levels as a Causal Risk Factor for Symptomatic Gallstone Disease. *JAMA Internal Medicine*. 173(13):1222-8

- Sticova, E. & Jirsa, M., 2013. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*. 19(38):6398-407.
- Stinton, M. L. & Shaffer, E. A., 2012. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut and Liver*, 6(2):172-87.
- Sugiyono, 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: ALFABETA.
- Tanaja, J., Lopez, R. A. & Meer, J. M., 2022. *Cholelithiasis*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Tetangco, E. P., Shah, N., Arshad, H. M. S. & Raddawi, H., 2016. Markedly Elevated Liver Enzymes in Choledocholithiasis in the absence of Hepatocellular Disease. *Journal of Investigation Medicine High Impact Case Reports*. 4(2):23-9.
- Thapa PB, M. D. S. B. B. S. D., 2010. Serum Gamma glutamyl transferase and Alkaline phosphatase in Acute Cholecystitis. *Journal Nepal Health Research*. 8(2):78-81.
- Venneman, N. G. & Erpecum, K. J., 2010. Pathogenesis of Gallstones. *Gastroenterology Clinics*, 39(2):171-83.
- Yeh, D. D., Chang, Y., Tsabrizi, M. B. & Cropano, C., 2019. Derivation and Validation of a practical bedside score for the diagnosis of cholecystitis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 37(1):61-66.