

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Batu empedu sangat umum terjadi pada orang dewasa dan sering menjadi alasan utama kolesistektomi (pembedahan untuk mengangkat kantung empedu). Batu empedu terbentuk ketika terjadi ketidakseimbangan komponen dalam empedu, yang menyebabkan pengendapan dan pembentukan kristal. Secara umum, batu empedu diklasifikasikan menjadi tiga jenis: batu kolesterol, batu pigmen, dan batu campuran (Wang et al.) Batu kolesterol adalah jenis yang paling umum, terutama di negara-negara Barat, sedangkan batu pigmen lebih sering terjadi di wilayah Asia termasuk Indonesia (Gurusamy et al., 2017).

Berbagai faktor risiko terlibat dalam mekanisme pembentukan batu empedu, termasuk obesitas, dislipidemia, diabetes, usia lanjut, dan faktor genetik. Selain itu, infeksi bakteri di saluran empedu telah diidentifikasi sebagai faktor penting dalam perkembangan batu empedu. Bakteri masuk ke saluran empedu melalui beberapa mekanisme, termasuk refluks dari duodenum dan migrasi dari sistem pencernaan. Infeksi kronis atau akut oleh bakteri dalam saluran empedu dapat memengaruhi keseimbangan komponen empedu, yang pada gilirannya berkontribusi pada pembentukan batu (Li et al.).

Berbagai jenis bakteri telah diisolasi dari pasien dengan batu empedu, termasuk *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* dan *Salmonella typhi*. Bakteri ini dapat mempengaruhi sifat fisika-kimia empedu dengan memproduksi enzim seperti β -glukuronidase, yang memecah bilirubin terkonjugasi menjadi bilirubin tak terkonjugasi, sebagai contoh, dan dapat meningkatkan risiko

pembentukan batu pigmen (Portincasa dkk.), pengendapan kristal kolesterol, yang dapat meningkatkan pembentukan batu kolesterol (Thomsen et al., 2021).

Studi tentang hubungan antara jenis bakteri dan jenis batu empedu penting karena infeksi bakteri yang teridentifikasi pada pasien dengan batu empedu dapat memengaruhi keputusan klinis terkait pengobatan. Sebagai contoh, pasien dengan infeksi bakteri yang terkait dengan batu empedu mungkin memerlukan antibiotik yang lebih spesifik sebelum dan sesudah kolesistektomi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara infeksi bakteri dan batu empedu, khususnya batu berpigmen dan batu campuran, dengan prevalensi infeksi bakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan batu kolesterol (Chen et al., 2020).

Namun, data mengenai prevalensi spesies bakteri tertentu dan hubungan langsung dengan jenis batu empedu masih terbatas, terutama di Indonesia. Sebagian besar penelitian yang ada telah dilakukan pada populasi Asia Barat atau Asia Timur, di mana faktor epidemiologi dan pola infeksi bakteri mungkin berbeda; penelitian yang dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo, salah satu pusat rujukan tertinggi di Indonesia bagian timur, menemukan bahwa pola infeksi bakteri Penelitian ini memberikan informasi yang lebih komprehensif mengenai pola infeksi dan jenis batu empedu. Hal ini penting karena pola infeksi bakteri di Indonesia kemungkinan besar dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kebiasaan makan, prevalensi penyakit menular seperti demam tifoid, dan akses terhadap layanan kesehatan (Tazuma et al.)

Kolesistektomi adalah prosedur pembedahan yang sering dilakukan untuk mengobati batu empedu yang menyebabkan gejala klinis dan komplikasi seperti

kolesistitis akut. Kolesistektomi dapat dilakukan secara laparoskopi atau terbuka, tergantung pada kondisi pasien. Salah satu keuntungan kolesistektomi adalah jaringan empedu yang diangkat dapat dianalisis untuk mengidentifikasi jenis batu yang terbentuk dan mikroorganisme yang mungkin ada. Hal ini memungkinkan para peneliti untuk mempelajari lebih dalam hubungan antara jenis bakteri dan jenis batu empedu (Bakhshi et al. (2021), pasien dengan batu berpigmen dan batu campuran cenderung memiliki tingkat infeksi bakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan batu kolesterol. Selain itu, pasien dengan infeksi bakteri sering kali datang dengan gejala klinis yang lebih parah, termasuk demam, nyeri perut yang lebih parah dan peningkatan risiko komplikasi pasca operasi.

Hubungan antara bakteri dan batu empedu telah banyak dilaporkan, tetapi terdapat perbedaan yang signifikan dalam prevalensi dan spesies bakteri di antara berbagai populasi. Di negara-negara Barat, infeksi oleh *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* mendominasi, sementara di Asia, bakteri seperti *Salmonella typhi* dan *Helicobacter pylori* sering dikaitkan dengan batu empedu (Portincasa et al.). Perbedaan-perbedaan ini menunjukkan bahwa faktor lingkungan, kebiasaan makan dan pola infeksi sistemik memainkan peran penting dalam perkembangan batu empedu.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara jenis bakteri dan jenis batu pada pasien yang menjalani kolesistektomi di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo pada bulan Januari hingga Juni 2025. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih spesifik mengenai

profil bakteri pada pasien batu empedu di Indonesia dan membantu merumuskan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari pasien yang menjalani kolesistektomi di RSUP Wahidin Sudirohusodo selama periode penelitian. Data jenis batu empedu diperoleh dari analisis batu setelah operasi yang diangkat saat operasi, sedangkan identifikasi bakteri dilakukan dengan kultur batu empedu. Analisis statistik akan digunakan untuk menilai hubungan antara jenis bakteri dan jenis batu empedu.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pemahaman hubungan antara infeksi bakteri dan batu empedu, khususnya pada masyarakat Indonesia. Dengan mengetahui jenis bakteri yang paling sering dikaitkan dengan batu empedu di Indonesia, akan membantu para klinisi untuk lebih waspada terhadap potensi infeksi bakteri pada pasien batu empedu dan menerapkan strategi pengobatan yang lebih tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara jenis bakteri yang ditemukan di batu empedu dengan jenis batu empedu pada pasien yang menjalani operasi kolesistektomi di RSUP Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Menilai hubungan antara bakteri pada batu empedu terhadap jenis batu empedu pada pasien post operasi kolesistektomi di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Juli – Desember 2025

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengidentifikasi distribusi jenis bakteri yang ditemukan dalam batu empedu pada pasien kolelithiasis.
- Mengkategorikan jenis batu empedu pada pasien kolesistektomi.
- Menilai apakah terdapat korelasi antara jenis bakteri dan jenis batu empedu.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diperoleh melalui penelitian ini adalah sebagai berikut:

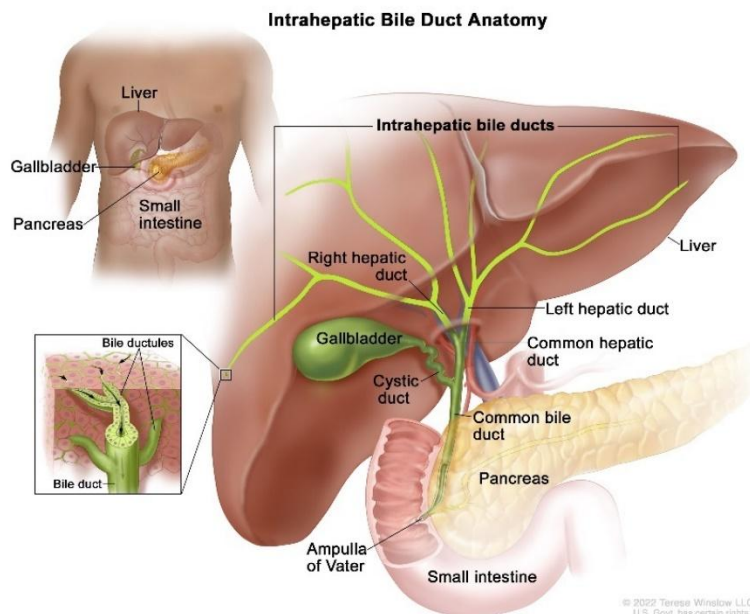
- Bagi klinisi yaitu memberikan panduan untuk pengobatan infeksi pada pasien dengan batu empedu berdasarkan jenis mikroorganisme yang ditemukan pada batu empedu.
- Kemajuan dalam ilmu pengetahuan, yaitu menghasilkan pengetahuan baru mengenai patogenesis batu empedu yang disebabkan oleh infeksi mikroba.
- Bagi peneliti merupakan salah satu syarat dalam memperoleh gelar spesialisasi di bidang ilmu bedah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi

Empedu yang dibentuk dalam lobulus hati disekresi ke dalam jaringan kanalikuli yang kompleks, duktulus biliaris yang kecil dan duktus biliaris yang lebih besar yang mengalir bersama limfatik dan cabang vena porta dan arteri hepatis dalam traktus porta yang terletak antara lobulus hati. Duktus biliaris interlobulus ini bergabung membentuk duktus biliaris septum yang lebih besar yang bergabung untuk membentuk duktus hepatis kanan dan kiri yang berlanjut sebagai duktus hepatis komunis. Bersama dengan duktus sistikus dari kandung empedu, duktus hepatis komunis bergabung membentuk duktus koledokus yang kemudian bergabung dengan duktus pankreatikus mayor lalu memasuki duodenum melalui ampulla Vater (Jones et al., 2022).



Gambar 1. Anatomi Sistem Biliaris

Empedu hati adalah cairan isotonik berpigmentasi dengan komposisi elektrolit yang menyerupai plasma darah. Komponen utama cairan empedu terdiri

dari 82% air, 12% asam empedu, 4% lesitin dan fosfolipid lainnya serta 0,7% kolesterol yang tidak diesterifikasi. Unsur lain termasuk bilirubin terkonjugasi, protein (IgA), elektrolit, mukus, dapat pula obat atau hasil metabolisme lainnya.. Cairan empedu ditampung dalam kandung empedu yang memiliki kapasitas $\pm$ 50 ml. Selama empedu berada di dalam kandung empedu, maka akan terjadi peningkatan konsentrasi empedu oleh karena terjadinya proses reabsorpsi sebagian besar anion anorganik, klorida dan bikarbonat, diikuti oleh difusi air sehingga terjadi penurunan pH intrasistik (Hund et al., 2017).

Asam – asam empedu primer (asam kolat & kenodeoksikolat) dibentuk dari kolesterol di dalam hepatosit, diperbanyak pada struktur cincin hidroksilasi dan bersifat larut dalam air akibat konjugasi dengan glisin atau taurin dan diekskresi ke dalam empedu. Sekresi empedu membutuhkan aktivitas hepatosit (sumber empedu primer) dan kolangiosit yang terletak sepanjang duktulus empedu. Produksi empedu perhari berkisar 500 – 600 mL (Hund et al., 2017).

Asam empedu mempunyai kegunaan seperti deterjen dalam mengemulsi lemak, membantu kerja enzim pankreas dan penyerapan lemak intraluminal. Asam empedu primer dapat dialirkan ke duodenum akibat stimulus fisiologis oleh hormon kolesistokinin (CCK) (meskipun terdapat juga peranan persarafan parasimpatis), dimana kadar hormon ini dapat meningkat sebagai tanggapan terhadap diet asam amino rantai panjang dan karbohidrat. Adapun efek kolesistokinin diantaranya (1) kontraksi kandung empedu (2) penurunan resistensi sfingter Oddi (3) peningkatan sekresi empedu hati (4) meningkatkan aliran cairan empedu ke duodenum (Hoffman et al., 2008).

Asam empedu primer yang telah sekresikan ke duodenum akan direabsorpsi kembali di ileum terminalis kemudian memasuki aliran darah portal dan diambil cepat oleh hepatosit, dikonjugasi ulang dan disekresi ulang ke dalam empedu (sirkulasi enterohepatik). Sekitar $\pm 20\%$ empedu intestinal tidak direabsorpsi di ileum, yang kemudian dikonjugasi oleh bakteri kolon menjadi asam empedu sekunder yakni deoksikolat dan litokolat dan $\pm 50\%$ akan direabsorpsi kembali (Jones et al., 2022).

2.2 Mikrobiota Empedu pada Kondisi Sehat

Mikrobiota manusia adalah salah satu ekosistem yang paling padat dan berkembang pesat. Istilah “mikrobiota” biasanya mendefinisikan kumpulan mikroorganisme hidup yang ada di lingkungan tertentu. Namun, karena fag, virus, plasmid, prion, viroid, dan DNA bebas biasanya tidak dianggap sebagai mikroorganisme hidup, maka mereka tidak termasuk dalam mikrobiota. Istilah mikrobioma, sebagaimana didalilkan oleh Whipps dan rekannya, tidak hanya mencakup komunitas mikroorganisme tetapi juga “aktivitas” mereka (Berg et al., 2020).

Dalam kondisi sehat, mikrobioma bakteri berinteraksi dengan penghalang epitel dan dengan sistem kekebalan tubuh yang mempengaruhi umpan baliknya, namun mereka juga mampu menghasilkan zat yang mempengaruhi metabolisme lokal, sehingga mempertahankan homeostasis. Misalnya, mikrobioma usus normal memiliki fungsi spesifik dalam metabolisme nutrisi inang, xenobiotik dan metabolisme obat, pemeliharaan integritas struktural penghalang mukosa usus, imunomodulasi, dan pertahanan dari patogen . Oleh karena itu, ketidakseimbangan mikrobioma usus, akibat antibiotik atau translokasi bakteri, dapat mendorong perkembangan penyakit (Berg et al., 2020).

Sistem pencernaan adalah salah satu tempat penyimpanan mikroorganisme terbesar dalam tubuh manusia dan menampung spesies mikroba komensal dan patogen. Sampai saat ini, sedikit yang diketahui tentang komposisi mikrobiota saluran empedu dan pengaruhnya terhadap perkembangan penyakit empedu.

Faktanya, empedu mewakili cairan biologis yang diproduksi di hati, disimpan di kantong empedu (*interdigestive*), dan secara berturut-turut dilepaskan ke duodenum setelah konsumsi makanan. Meskipun spesies mikroba dari berbagai bagian sistem pencernaan telah diselidiki secara luas dalam bidang kesehatan dan penyakit, identifikasi mikrobiota empedu belum diteliti secara luas. Selain itu, sedikit data yang tersedia tentang mikrobiota empedu terbatas pada model patologis hewan percobaan dan manusia (Binda et al., 2022).

Dalam studi eksperimental Jiménez dan rekan kerjanya menganalisis empedu, dan mikrobioma mukosa babi sehat menggunakan teknik berbasis kultur dan metagenomik. Semua sampel yang dikultur memanen spesies bakteri dan jumlah spesies yang teridentifikasi berkisar antara 3 hingga 20 per sampel. Semua bakteri yang diisolasi dari kultur secara luas seimbang di antara filum *Firmicutes* (34%), *Actinobacteria* (32%) dan *Proteobacteria* (32%). *Bacteroidetes* hanya menyumbang sebagian kecil (2% dari isolat), sehingga menyoroti adaptasi yang tidak memadai terhadap lingkungan empedu. Di sisi lain, pada tingkat genus, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Kocuria*, *Rothia*, *Acinetobacter*, dan *Psychrobacter* diisolasi dari sampel yang berbeda, menunjukkan kemungkinan peran mereka sebagai anggota inti mikrobiota bilier babi (Jimenez et al., 2014).

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, penelitian tentang komposisi mikrobiota empedu manusia yang “sehat” merupakan sebuah tantangan. Memang benar, teknik pengambilan sampel empedu, seperti *endoskopi retrograde cholangiopancreatography* (ERCP), drainase bilier perkutan, dan pengambilan sampel bedah, merupakan prosedur invasif yang biasanya dilakukan ketika penyakit saluran empedu didiagnosis atau dicurigai. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Molinero et al., mikrobiota empedu dari 27 donor hati (13 tanpa dan 14 dengan kolelitiasis) dianalisis. Urutan RNA ribosom 16S menunjukkan prevalensi *Actinobacteria*, *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* pada sampel empedu dan jaringan kandung empedu subjek tanpa batu empedu. Selain itu, peningkatan substansial pada keberadaan keluarga *Propionibacteriaceae* dan genus *Sphingomonas* juga dilaporkan, bila dibandingkan dengan individu dengan batu empedu (Molinero et al., 2019).

Penelitian ini memberikan bukti mengenai mikrobiota empedu manusia

pada subjek sehat. Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan. Faktanya, karena donor hati menjalani perawatan dan prosedur tertentu, seperti antibiotik, di unit perawatan intensif rumah sakit, sampel empedu mereka hampir tidak dapat dianggap sebagai “mikrobioma empedu yang normal”. Hasil ini memberikan akses terhadap perspektif baru dalam identifikasi fungsi bakteri dalam ekosistem mikroba yang sebelumnya belum dijelajahi. Terlepas dari hasil yang menarik ini, penelitian dengan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan tersebut (Molinero et al., 2019). Wawasan terbaru mengenai mikrobiota empedu telah meningkatkan pemahaman tentang patogenesis penyakit empedu, seperti batu empedu, kanker biliopankreatik, dan kolangiopati autoimun.

2.3 Mikrobiota Empedu pada Gallbladder Disease

Kemungkinan peran mikroorganisme bakteri dalam pembentukan batu empedu semakin menarik perhatian selama dekade terakhir. Patogenesisnya, dengan variasi antar negara dan wilayah, menyiratkan efek sinergis dari faktor genetik dan lingkungan, seperti etnis, jenis kelamin, usia, gen litogenik, hipersekresi kolesterol atau bilirubin oleh kandung empedu atau hati, stasis empedu, pola makan, metabolisme, usus. faktor, penggunaan obat-obatan, gaya hidup, dan penyakit penyerta (Binda et al., 2022).

Gutiérrez-Díaz et al, mengkonfirmasi hubungan antara pola makan, mikrobiota empedu dan penyakit batu empedu, menunjukkan bahwa pada pasien dengan litiasis, terjadi modifikasi dalam kelimpahan mikroorganisme empedu. *Bacteroidaceae* dan *Bacteroides* tampaknya berkorelasi negatif dengan asupan produk susu, dan *Bacteroidaceae*, *Chitinophagaceae*, *Propionibacteraceae*, *Bacteroides*, dan *Escherichia-Shigella* berkorelasi positif dengan beberapa jenis serat, fenolik, dan asam lemak. Perubahan keseimbangan dinamis antara seluruh faktor tersebut dapat mempengaruhi risiko terjadinya litiasis (Gutiérrez-Díaz et al., 2018)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat mikrobioma saluran empedu yang memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan mikrobioma duodenum. Bakteri usus (*Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, dan *Escherichia coli*) yang terlibat dalam metabolisme

asam empedu dapat mengganggu sirkulasi enterohepatik, menyebabkan litogenesis, khususnya *Firmicutes*, *Proteobacteria*, dan *Bacteroidetes* (Wu et al., 2013).

Maki et al. menyoroti hubungan antara infeksi bakteri dan pembentukan batu empedu berpigmen untuk pertama kalinya, menunjukkan bahwa inokulasi bakteri β -glucuronidase dalam empedu dapat menghidrolisis bilirubin glukuronida menjadi bilirubin dan asam glukuronat, yang mengendap dengan kalsium, membentuk kalsium bilirubinat. Memang benar, bakteri pengekspres β -glucuronidase telah sering diidentifikasi pada sampel pasien dengan batu empedu berpigmen (Binda et al., 2022).

Enzim bakteri lain, seperti fosfolipase dan hidrolase asam empedu kemudian terbukti terlibat dengan mekanisme serupa dalam pembentukan batu empedu berpigmen, dilaporkan mengandung rangkaian bakteri *E. coli* dan *Pseudomonas sp.*. Penelitian ini telah mengkonfirmasi hipotesis Maki, sehingga teori ini diterima secara luas. Bahkan jika pembentukan batu empedu kolesterol secara tradisional dianggap dipengaruhi oleh ketidakseimbangan metabolik dan variasi genetik daripada efek kerusakan bakteri, selama bertahun-tahun semakin banyak literatur yang muncul, menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus juga berkontribusi terhadap pembentukan batu empedu kolesterol. batu empedu kolestero, terutama setelah munculnya teknik genomik yang inovatif. *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterococcus faecalis* telah dilaporkan memperpendek waktu kristalisasi kolesterol dalam empedu, menunjukkan bahwa spesies ini mungkin berperan penting dalam pembentukan batu empedu kolesterol (Yoon et al., 2019).

Mikrobiota usus berperan aktif dalam metabolisme asam empedu, mengatur ukuran dan komposisi asam empedu. Perubahan pada kumpulan asam empedu merupakan faktor etiopatogenetik utama, karena empedu sebagian besar terdiri dari asam empedu (hampir 50%), kolesterol dan asam lemak menyumbang hampir 20%, sedangkan fosfolipid dan bilirubin menyumbang sebagian kecil dari empedu (Binda et al., 2022).

Mikrobiota empedu dan usus terlibat dalam hampir semua jalur pembentukan empedu, seperti metabolisme lipid dan kolesterol, biotransformasi, dan sirkulasi enterohepatik. Memang benar, gangguan mikrobiota usus dapat

mempengaruhi homeostasis asam empedu pada setiap langkah jalur metabolisme inang, khususnya mengenai metabolisme glukosa dan kolesterol, yang sangat penting untuk pembentukan batu empedu (Chen et al., 2019).

Meskipun sistem empedu pada pasien sehat pernah dianggap steril, telah dibuktikan bahwa kandung empedu secara fisiologis memiliki mikrobiota komposit, dengan kemungkinan rute berbeda yang mengarah ke kolonisasi bakteri pada sistem empedu, termasuk translokasi duodenum melalui papila atau saluran empedu migrasi melalui pembuluh darah (Chen et al., 2019).

Swidsinski et al. menganalisis batu empedu kolesterol dari pasien dengan kultur empedu negatif menggunakan amplifikasi berbasis reaksi berantai polimerase (PCR) dan pengurutan RNA ribosom 16S, menunjukkan bahwa DNA bakteri terdapat di 94% batu empedu campuran (mengandung kolesterol 70-90%). Batu empedu kolesterol murni (>90% kandungannya) tidak menunjukkan adanya DNA bakteri. Tiga kelompok bakteri diidentifikasi: yang berhubungan dengan *Propionibacteria*, yang berhubungan dengan *Clostridia*, dan yang berhubungan dengan *Enterobacteria* masing-masing berjumlah 45%, 35%, dan 25% dari total.

Meskipun konsentrasi tinggi dari satu keluarga bakteri cocok dengan suatu infeksi, kehadiran beberapa spesies bakteri secara bersamaan menunjukkan adanya kolonisasi. Beberapa penelitian membandingkan mikrobiota empedu pasien dengan batu empedu dengan mikrobiota saluran cerna lainnya dengan temuan bahwa semua genera bakteri yang ditemukan dalam sistem empedu juga diambil setidaknya di satu saluran lain yang dianalisis, sehingga mendukung kasus kolonisasi empedu, yang mana mungkin penting dalam patogenesis litiasis (Chen et al., 2019).

Dengan dukungan PCR, ditemukan adanya bakteri pada sampel empedu pasien yang terkena gangguan saluran empedu, dengan komposisi bervariasi *Capnocytophaga spp.*, *Lactococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter* atau *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Salmonella spp.*, dan *Helicobacter pylori* (HP) (Binda et al., 2022).

Urease yang diproduksi HP mewakili hubungan penting untuk batu empedu melalui presipitasi kalsium. Salah satu mekanisme kerja HP adalah pelepasan zat proinflamasi dan vasoaktif, seperti interleukin IL-1 dan IL-6 dan tumor necrosis

factor (TNF)-alpha, yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan pelepasan radikal bebas, yang berhubungan dengan kandung empedu. gangguan inflamasi dan kolelitogenesis (Binda et al., 2022).

Mikrobiota mungkin juga berkontribusi secara tidak langsung terhadap patogenesis batu empedu, mempengaruhi asupan energi, permeabilitas usus, dan mendukung kondisi pro-inflamasi kronis. Beberapa penelitian mendalam menyelidiki profil metagenomik dari komunitas bakteri empedu yang berbeda. Pada pasien dengan batu empedu berpigmen, ditemukan gen yang diekstraksi dari *Klebsiella* dan *Enterococcus*, yang diduga terlibat dalam pengaturan biofilm. Mengenai batu kolesterol, gen resistensi empedu dipilih dari *Escherichia*, *Shigella*, *Serratia*, *Bacillus*, dan *Klebsiella* (Molinero et al., 2019).

Berkat kultur atau PCR, beberapa bakteri, seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*, telah diidentifikasi dalam sampel empedu atau batu empedu. Metode baru, seperti *next-generation sequencing* (NGS), membantu meningkatkan pengetahuan kami mengenai flora mikroba secara signifikan (Binda et al., 2022).

Wu et al menganalisis, pada pasien dengan batu empedu kolesterol, empedu kandung empedu, batu empedu, dan feses dengan melakukan pengurutan amplicon bakteri 16S rRNA, mereka mendeteksi beberapa unit taksonomi operasional (OTU) bakteri usus dalam sistem empedu dan melaporkan dysbiosis pada sampel tinja dari pasien dengan batu empedu (Wu et al., 2013).

Dalam sebuah penelitian di Tiongkok, *Whole Metagenome Shotgun* (WMS) dan sekuensing 16S digunakan untuk menyelidiki sampel empedu dari 15 pasien dengan koledokolitiasis. Empedu dikumpulkan dari saluran empedu, dan komunitas di empedu dibandingkan dengan mikrobiota usus yang cocok. Tiga belas spesies bakteri empedu baru diidentifikasi dalam saluran empedu manusia yang belum pernah didokumentasikan sebelumnya (seperti *P. piscolens* dan *Cellulosimicrobium cellulans*), mengungkapkan heterogenitas antar individu dan prevalensi mikroorganisme dari rongga mulut/sistem pernapasan, bukan dari usus. Perlu diketahui, dalam penelitian ini tidak ada korelasi antara sfingterotomi endoskopi sebelumnya dan komposisi mikroba empedu, berbeda dengan hipotesis

bahwa sfingterotomi meningkatkan risiko infeksi saluran empedu (Natsui et al., 2011).

Dalam penelitian yang dikutip sebelumnya oleh Peng et al., pada 22 pasien yang terkena batu empedu kolesterol, komposisi dan fungsi kelompok bakteri dalam batu empedu kolesterol dan empedu. Dilaporkan bahwa *Pseudomonas* spp. merupakan penduduk dominan pada kedua kelompok. Selain itu, peran utamanya dalam pembentukan batu kolesterol didukung dengan menunjukkan bahwa 30% dari strain yang dapat dikultur mampu mengeluarkan b-glucuronidase dan fosfolipase A2, dan bahwa strain *Pseudomonas aeruginosa* memiliki aktivitas enzim tertinggi. Penelitian lain telah melaporkan bahwa prevalensi *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, dan *Enterobacter* lebih relevan pada batu empedu kolesterol dibandingkan pada empedu, mendukung hipotesis bahwa disfungsi penghalang usus yang diikuti dengan translokasi bakteri ke saluran empedu dapat berperan sebagai titik kritis dalam litogenesis (Binda et al., 2021).

Dari gen yang dilaporkan sebelumnya, *Escherichia*, *Brucella*, *Citrobacter*, *Shinella*, *Aurantimonas*, *Lachnospiraceae*, dan *Lactobacillus* ditemukan pada batu empedu. Secara khusus, *Citrobacter*, *Lactobacillus*, dan *Aurantimonas* memang merupakan koloni umum usus. Adanya bakteri usus pada batu empedu kolesterol menunjukkan bahwa, setelah bermigrasi menuju kandung empedu, mikroorganisme tersebut mungkin berfungsi sebagai pemicu sistem kekebalan tubuh dan merangsang pembentukan batu empedu. Berdasarkan penelitian ini, empat genera berpotensi terlibat dalam kristalisasi kolesterol: *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Enterobacter* (Binda et al., 2021).

Selain itu, penelitian terbaru mendeteksi prevalensi *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*, dan *Veillonellaceae* yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit batu empedu, dibandingkan dengan individu tanpa diagnosis patologi hepatobilier. Tingkat bakteri yang dikultur dalam empedu pasien dengan litiasis pigmen coklat (antara 53% dan 100%), batu empedu kolesterol (antara 9% hingga 34%), dan batu pigmen hitam (dari 9% hingga 19,6%) berbeda-beda. Dilaporkan (Molinero et al., 2019).

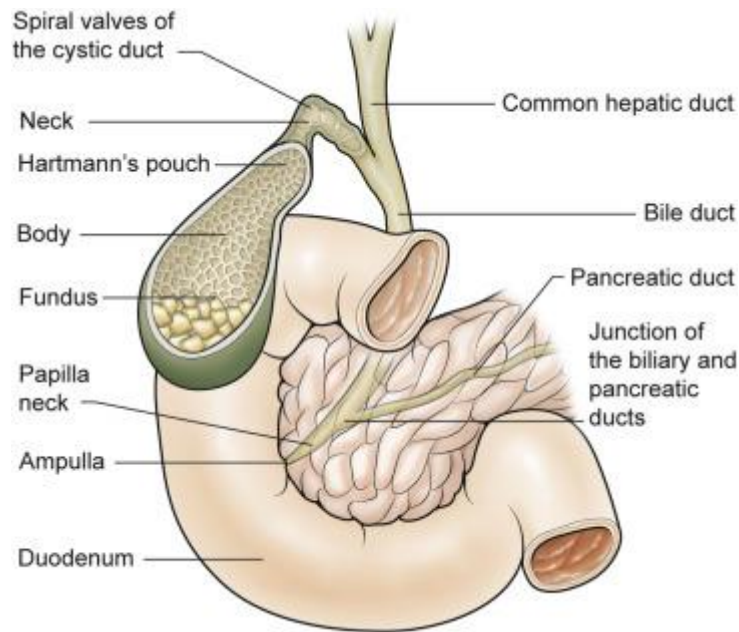
Sebuah penelitian terbaru bertujuan untuk menyelidiki kemungkinan hubungan antara asam empedu yang paling melimpah dan mikrobiota pada

penyakit batu empedu. Korelasi langsung yang signifikan antara asam taurocholic (TCA) dan asam taurochenodeoxycholic (TCDCA) dan keragaman alfa mikrobiota empedu telah dilaporkan. Secara lebih rinci, keberadaan TCA dikaitkan dengan spesies, seperti *Jeotgalicoccus psychrophilus*, *Prevotella intermedia*, dan *Haemophilus parainfluenzae* dalam empedu, sedangkan konsentrasi TCDCA menunjukkan hubungan positif dengan keberadaan *Microbacterium*, *Lutibacterium*, dan *Sphingomonas* genera serta spesies *Prevotella intermedia*. Kesimpulannya, perbedaan kelimpahan TCDCA dan TCA berkorelasi dengan keragaman alfa mikrobiota empedu dan munculnya patogen oportunistik spesifik dalam empedu pasien yang terkena penyakit batu empedu (Petrov et al., 2020).

2.4 Kolelithiasis

2.4.1 Definisi

Kolelithiasis adalah penyakit hepatobilier kronik yang disebabkan oleh terganggunya metabolisme dari kolesterol, bilirubin, dan asam empedu yang ditandai dengan pembentukan batu empedu pada saluran empedu hepatic atau di dalam empedu. Kolelithiasis merupakan pembentukan batu empedu, batu ini dapat terdapat dalam kandung empedu (kolesistolithiasis) atau dalam duktus koledokus (koledokolithiasis). Kolelithiasis adalah suatu keadaan di mana batu empedu terbentuk di dalam kandung empedu (vesica felea) yang memiliki ukuran, bentuk, dan komposisi yang bervariasi. Kolelithiasis seringkali asimtomatis. Gejala yang dapat timbul termasuk nyeri kolik kuadran kanan atas, ikterus pada 20% kasus, mual, muntah, serta penurunan nafsu makan (Wijayanti & Utami, 2020). Diagnosis kolelithiasis dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Adhata, Mustofa, & Soleha, 2022)



Gambar 2. Kolelithiasis (batu empedu) (Beckingham, 2017)

2.4.2 Faktor risiko

Faktor risiko kolelithiasis dikenal dengan istilah "6F", yaitu fat (obesitas), female (wanita), forty (usia lebih dari 40 tahun), fertile (usia subur), fair (ras Kaukasia), dan family history (riwayat keluarga). Faktor risiko eksogen terbentuknya batu kolesterol antara lain obesitas, sindrom metabolik, hiperinsulinemia, resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, kurangnya aktivitas fisik, penurunan berat badan secara cepat (>1,5 kg per minggu karena diet sangat rendah kalori ataupun operasi bariatrik), kehamilan, dan obat-obatan seperti estrogen, progesteron, dan oktreotid. Faktor risiko genetik kolelithiasis berupa mutasi gen **ABCG5**, **ABCG8**, dan **UGT1A1**, yang banyak dijumpai pada ras Hispanik (Kristianus et al., 2022). Beberapa penelitian sebelumnya telah mengaitkan hubungan antara batu empedu kolesterol dengan faktor predisposisi seperti obesitas, diet tinggi lemak, hiperinsulinemia, dislipidemia, diabetes mellitus tipe 2, dan sindrom metabolik (Pak & Lindseth, 2016)

Orang dengan usia lebih dari 40 tahun lebih berisiko terkena kolelitis dibandingkan usia yang lebih muda, karena meningkatnya sekresi kolesterol ke dalam empedu seiring bertambahnya usia. Wanita dua kali lipat lebih berisiko terkena kolelitis dibandingkan pria, dikarenakan hormon estrogen yang

mempengaruhi peningkatan sekresi kolesterol oleh kandung empedu. Kurangnya aktivitas fisik juga meningkatkan risiko kolelitiasis karena kandung empedu lebih sedikit berkontraksi (Adhata et al., 2022)

Faktor pola makan yang berperan dalam meningkatkan risiko batu empedu termasuk pola makan yang tinggi karbohidrat dan asam lemak. Sebaliknya, konsumsi kopi, alkohol, dan aktivitas fisik dapat mengurangi risiko terbentuknya batu empedu. Striktur bilier, penurunan berat badan yang cepat, defisiensi vitamin B12, atau asam folat juga dapat memicu pembentukan batu empedu. Obat-obatan seperti kontrasepsi oral juga berpengaruh, dengan insidensi batu empedu yang meningkat selama kehamilan (Iqbal et al., 2019)

Kolelitiasis jarang terjadi pada anak, namun sebagian besar kasus kolelitiasis pada anak dihubungkan dengan penyakit hemolitik, riwayat terapi dengan Total Parenteral Nutrition (TPN), Wilson's disease, fibrosis kistik, dan penggunaan obat-obatan tertentu. Kolelitiasis yang berhubungan dengan penyakit hemolitik dapat ditemukan pada anak usia 1-5 tahun, sedangkan pada anak remaja biasanya terkait dengan obesitas, kehamilan, dan penggunaan obat-obatan (Adhata et al., 2022)

2.4.3 Epidemiologi

Secara global, 6% populasi di dunia memiliki batu empedu, dengan insidensi paling tinggi ditemukan pada wanita dan di Amerika Selatan (Wang et al., 2024). Kolelitiasis cukup umum terjadi dan dapat ditemukan pada 6% pria dan 9% wanita. Prevalensi kolelitiasis tertinggi terjadi pada populasi penduduk Asli Amerika (Native American), dan batu empedu jarang ditemukan di Afrika atau Asia (Tanaja, Lopez, & Meer, 2024).

Meskipun batu empedu sangat umum terjadi, lebih dari 80% pasien tidak menunjukkan gejala. Nyeri bilier biasanya timbul dalam tahun pertama pada 1-2% pasien yang sebelumnya tidak menunjukkan gejala. Pasien yang bergejala biasanya telah mengalami komplikasi seperti kolesistitis, koledokolitiasis, pankreatitis batu empedu, atau kolangitis yang terjadi pada 0,1-0,3% individu setiap tahunnya (Tanaja et al., 2024).

Kolelitiasis merupakan penyakit yang umum terjadi pada populasi dengan prevalensi sekitar 5-22%. Insidensi meningkat terutama pada populasi wanita paruh baya. Prevalensi bervariasi antar populasi; di populasi dewasa di Amerika Serikat,

prevalensi kolelitiasis sekitar 10%, di populasi Eropa Barat sekitar 6-22%, sedangkan prevalensi kolelitiasis di populasi Asia berkisar antara 3-16% (Kristianus et al., 2022).

Kolelitiasis umum terjadi pada populasi dewasa (sekitar 10-20%) disebabkan oleh pembentukan massa/batu di dalam kandung empedu karena tingginya kadar kolesterol atau bilirubin di dalam empedu. Pada lebih dari 20% persen, kondisi penyakit berkembang menjadi simptomatik berupa kolik bilier atau mengalami komplikasi infeksi. Prevalensi kolelitiasis lebih tinggi pada ras Kaukasia dan Hispanik, dan lebih rendah pada populasi Afrika dan Asia (Kristianus et al., 2022).

2.4.4 Patogenesis

Patogenesis kolelitiasis bersifat multifaktorial, yaitu kombinasi dari faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor risiko batu empedu dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, ras, dan faktor genetik. Sementara itu, faktor yang dapat dimodifikasi termasuk sindrom metabolik, gangguan mikrobiota usus, gangguan motilitas kandung empedu, dan gangguan imunitas (Anjum et al., 2023)

Patogenesis penyakit batu empedu berasal dari interaksi antara faktor lingkungan dan genetik. Batu kolesterol disebabkan oleh hipomotilitas kandung empedu dan peningkatan sekresi kolesterol serta musin. Pembentukannya melibatkan tiga proses: saturasi, kristalisasi, dan pertumbuhan. Konsentrasi kolesterol yang tinggi berhubungan dengan kadar fosfolipid atau garam empedu yang rendah, yang menyebabkan perkembangan vesikel fosfolipid (kolesterol empedu) dan membentuk vesikel unilamellar serta multilamellar yang tidak stabil (liposomal) dengan struktur kristal cair (fase cair-kristalin). Vesikel unilamellar yang teragregasi dan menyatu bertindak sebagai inti batu empedu, mengendapkannya dalam bentuk kolesterol kristal monohidrat selama reduksi kontraktilitas kandung empedu. Interaksi kristal ini dengan molekul protein empedu dan bilirubin tak terkonjugasi menghasilkan pembentukan komponen struktural batu empedu serta garam empedu litogenik. Hipersekresi musin memiliki dampak besar dalam patogenesis batu empedu, dan inflamasi dinding kandung empedu meningkatkan sekresi musin, yang kemudian menghasilkan peroksidasi

lipid dan pada akhirnya meningkatkan pembentukan kristal kolesterol (Thamer, 2022)

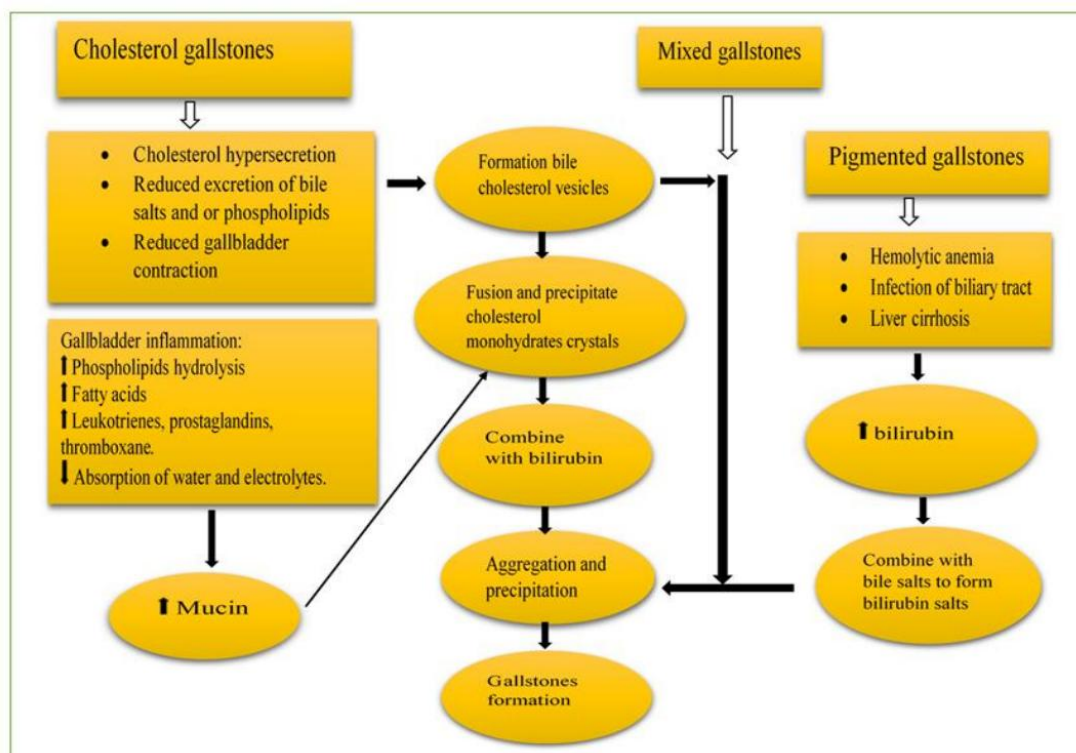
Diet tinggi kolesterol berperan penting dalam perkembangan batu empedu. Penyebab utama berkembangnya batu empedu adalah perubahan keseimbangan antara faktor pro-nukleasi dan anti-nukleasi. Kadar garam empedu dan penurunan motilitas kandung empedu berperan penting dalam pembentukan kolelithiasis. Musin kandung empedu merupakan salah satu faktor penting dalam pembentukan batu empedu. Waktu transit usus yang tertunda juga berpengaruh. Kolesterol yang tinggi meningkatkan dekonjugasi bilirubin glukuronida, dan peningkatan beban bilirubin bilier merupakan tanda pembentukan batu empedu (Iqbal et al., 2019)

Dalam kondisi sehat, empedu memiliki aktivitas bakterisidal. Saat komposisi garam empedu berubah di bawah kondisi penyakit, bakteri mempromosikan litogenesis empedu dan mensekresikan fosfolipase A2, yang menyebabkan hidrolisis fosfolipid dan akumulasi asam lemak, seperti asam arakidonat yang meningkatkan produksi leukotrien, prostaglandin, dan tromboksan dari mukosa kandung empedu, serta meningkatkan sekresi musin. Selain itu, asam kolat diubah menjadi asam litokolat, yang meningkatkan agregasi kristal kolesterol monohidrat terutama bila disekresikan dalam jumlah tinggi. Perubahan morfologi pada mukosa kandung empedu mengganggu absorpsi air dan elektrolit; gangguan ini, bersamaan dengan hipersekresi musin, menyebabkan pembentukan gel glikoprotein-musin viskoelastik. Gel ini berkontribusi terhadap agregasi fosfolipid vesikel (kristal kolesterol monohidrat) atau presipitasi bilirubin. Semua komponen ini beserta granula bilirubin membentuk matriks berpigmen yang berfungsi sebagai inti dari batu empedu kolesterol. Batu intrahepatik berhubungan dengan infeksi traktus bilier yang disebabkan oleh bakteri oportunistik, seperti *Escherichia coli*, *streptococcus*, *staphylococcus*, dan basil tifoid. Berbagai jenis batu terbentuk tergantung pada jenis mikroorganisme yang menyebabkan infeksi traktus bilier (Thamer, 2022)

Batu berpigmen: Tingginya produksi pigmen empedu (bilirubin) dalam empedu berhubungan dengan anemia hemolitik (sickle cell anemia atau sferositosis herediter), infeksi traktus bilier, atau sirosis hepar. Fenomena ini mengarah pada kombinasi bilirubin dengan konstituen empedu lainnya, seperti kalsium, fosfat, dan

karbonat, untuk membentuk pigmen garam bilirubin. Pigmen-pigmen yang sulit larut ini beragregasi satu sama lain untuk membentuk partikel, yang kemudian berkembang menjadi batu dengan warna kehitaman-kecoklatan (Iqbal et al., 2019)

Batu campuran: Batu campuran merupakan campuran dari proporsi kolesterol dan batu bilirubin (garam bilirubin) yang bervariasi. Batu ini mengandung senyawa lain, seperti kalsium bilirubinat, karbonat, palmitat, fosfat, dan stearat. Batu di kantung empedu atau pada duktus (hepatik, kistik, atau duktus empedu) dapat memblokir aliran empedu dan menyebabkan inflamasi pada bagian lain, yang dapat merusak kandung empedu, hepar, dan pankreas, termasuk kolangitis, ileus batu empedu, pankreatitis, dan kanker kandung empedu. Kurangnya pengobatan dapat menyebabkan penyakit kronis dan kematian (Iqbal et al., 2019)



Gambar 3. Patogenesis kolelithiasis

2.4.5 Jenis batu empedu

Kolelitiasis (batu empedu) adalah kristal yang dapat ditemukan di dalam kandung empedu, saluran empedu, atau keduanya. Batu empedu terbagi menjadi

tiga jenis, yaitu batu kolesterol, batu pigmen (batu bilirubin), dan batu campuran. Batu pigmen terdiri dari pigmen coklat dan pigmen hitam, sedangkan batu campuran merupakan kombinasi dari batu kolesterol dan batu pigmen (Adhata et al., 2022)

Batu empedu terdiri dari campuran kolesterol, garam kalsium bilirubinat atau palmitat, protein, dan musin. Batu empedu terutama diklasifikasi menjadi tiga kelompok: batu kolesterol, batu pigmen hitam, dan batu pigmen coklat (Anjum et al., 2023). Kandungan kimia utama dari batu pigmen coklat adalah kalsium palmitat (sampai 25%), sementara kalsium fosfat dan kalsium karbonat biasanya ditemukan pada batu pigmen hitam (Helmy et al., 2013). Batu kolesterol merupakan jenis batu yang paling umum ditemukan pada pasien dengan predisposisi genetik maupun lingkungan. Batu ini terbentuk akibat supersaturasi empedu dengan kolesterol dan terdiri dari garam kalsium bilirubinat dan palmitat. Batu pigmen hitam biasanya ditemukan pada pasien hemolisis dan terdiri dari kalsium bilirubinat, sedangkan batu pigmen coklat biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri atau parasit pada sistem empedu (Siregar et al., 2021)

Berdasarkan epidemiologi, batu empedu yang paling sering ditemukan adalah batu kolesterol (75%), batu pigmen hitam (20%), dan batu pigmen coklat (5%) (Anjum et al., 2023). Dalam membedakan jenis-jenis batu, juga dapat dilihat dari warnanya, seperti batu kolesterol yang berwarna kuning kecoklatan, dan batu pigmen yang amorf serta rapuh. Batu kalsium karbonat berbentuk seperti granula hitam, butiran berwarna hijau seperti lumpur, dan sebagainya (Siregar et al., 2021)

A. Batu pigmen

Batu berpigmen hitam sebagian besar mengandung empedu. Saturasi tinggi dari empedu bersama dengan kalsium bilirubinat menyebabkan pembentukan batu pigmen hitam. Batu pigmen hitam terdiri dari kurang dari 30% kolesterol. Batu ini terjadi pada pasien yang berhubungan dengan ikterus hemolitik, penyakit sickle cell, fibrosis kistik, dan sferositosis herediter. Peningkatan sirkulasi bilirubin entero-hepatik juga berkontribusi pada pembentukan batu pigmen hitam. Pada anemia sickle cell, risiko batu pigmen hitam meningkat akibat peningkatan bilirubin tak terkonjugasi, yang menyebabkan pengendapan kalsium bilirubinat.

Pengendapan kalsium bilirubinat inilah yang menyebabkan pembentukan batu pigmen hitam (Iqbal et al., 2019).

Batu pigmen coklat juga dikenal sebagai batu pigmen empedu, batu biliirubin, batu tanah. Rata-rata 43% kandung kolesterol terdapat pada batu pigmen coklat. Batu pigmen coklat juga memiliki bahan amorf dan glikoprotein mukus. Batu-batu ini terutama terdapat pada saluran empedu dan berhubungan dengan infeksi bakteri atau infeksi parasit dan stasis empedu. Pada batu pigmen coklat, batu empedu intrahepatik dan ekstrahepatik berbeda komposisinya satu sama lain. Permukaannya memiliki bentuk yang bermacam-macam, mulai dari bulat hingga persegi, dan memperlihatkan berbagai warna seperti coklat kekuningan, coklat kehijauan dan coklat kehitaman. Batu coklat biasanya ditemukan pada populasi Asia. (Iqbal et al., 2019)

B. Batu kolesterol

Batu kolesterol umumnya berbentuk oval, multifokal atau *mulberry* dan mengandung lebih dari 70% kolesterol. Batu pigmen kalsium bilirubunan (pigmen coklat) umumnya berwarna coklat atau coklat tua, lunak, mudah dihancurkan dan mengandung kalsium bilirubinatan sebagai komponen utama, batu pigmen coklat terbentuk akibat adanya faktor stasis dan infeksi saluran empedu. Batu pigmen hitam biasanya ditemukan pada pasien hemolisis kronik atau sirosis hati dan terdiri dari derivat *polymerized* bilirubin. Batu campuran merupakan campuran kolesterol yang mengandung kalsium. [7] Batu kolesterol merupakan batu empedu yang paling umum ditemukan dan mengandung hingga 70% kandungan kolesterol. Batu kolesterol juga mengandung pigmen empedu, glikoprotein dan kalsium garam. Pasien dengan batu empedu kolesterol mengalami penurunan sintesis garam empedu dan peningkatan sekresi kolesterol empedu karena peningkatan asupan kolesterol. (Iqbal et al., 2019)

C. Batu campuran

Batu campuran merupakan jenis batu empedu yang tersusun atas kombinasi kolesterol dan komponen pigmen, terutama kalsium bilirubinatan, dengan proporsi yang bervariasi. Secara patogenesis, pembentukan batu campuran melibatkan

mekanisme yang menyerupai batu kolesterol dan batu pigmen secara simultan. Proses awal biasanya diawali oleh supersaturasi kolesterol dalam empedu akibat peningkatan sekresi kolesterol hepatic atau penurunan konsentrasi garam empedu, yang memicu kristalisasi kolesterol monohidrat. Dalam kondisi stasis empedu dan inflamasi mukosa kandung empedu, terjadi peningkatan sekresi mukin yang berperan sebagai matriks nukleasi. Pada saat yang sama, adanya aktivitas enzim bakteri seperti β -glukuronidase dapat menyebabkan dekonjugasi bilirubin sehingga terbentuk bilirubin tak terkonjugasi yang kemudian berikatan dengan kalsium membentuk kalsium bilirubinat. Interaksi kedua komponen ini menghasilkan batu dengan struktur berlapis yang mengandung kolesterol dan pigmen secara bersamaan (Portincasa et al., 2006; Shaffer, 2018).

Secara klinis dan epidemiologis, batu campuran sering ditemukan pada populasi dengan faktor risiko metabolik yang disertai proses inflamasi kronik sistem bilier. Teori modern menyebutkan bahwa batu campuran dapat mencerminkan spektrum transisional antara batu kolesterol murni dan batu pigmen, terutama pada kondisi di mana faktor metabolik dan infeksi atau kolonisasi bakteri terjadi bersamaan. Perubahan komposisi asam empedu, gangguan sirkulasi enterohepatik, serta pembentukan biofilm bakteri pada permukaan kristal kolesterol turut mempercepat agregasi komponen anorganik dan organik dalam batu empedu. Dengan demikian, batu campuran dianggap sebagai hasil interaksi multifaktorial antara gangguan metabolik, inflamasi mukosa, dan faktor mikrobiologis dalam sistem bilier (Shaffer, 2018; Wang et al., 2024).

Jenis batu	Batu pigmen hitam	Batu pigmen coklat	Batu kolesterol
Warna	Hitam	Coklat	Kuning sampai hijau gelap
Bentuk	Bervariasi	Bervariasi dari bulat sampai persegi	Bentuk oval dengan sentral kehitaman
Kandungan kolesterol	30%	43%	70%
Penyakit yang berhubungan	Sindrom Gilbert, penyakit <i>sickle cell</i> , cystic fibrosis	Infeksi bakteri, infeksi parasit	Diabetes mellitus
Epidemiologi	Populasi Barat	Populasi Asia	Populasi Barat

Tabel 1. Perbandingan antara jenis batu empedu[13]



Fig.1. The types of gallstones. A: cholesterol gallstones, b: pigmented gallstones, c: mixed gallstones (Abdullah et al., 2015).

Gambar 4. Jenis batu empedu

2.5 Kolesistektomi

Pengobatan definitif kolesistitis akut adalah kolesistektomi, dan jenis teknik bedahnya dapat berupa metode terbuka atau laparoskopi. Sejak diperkenalkannya kolesistektomi laparoskopi telah menjadi standar emas dalam penatalaksanaan bedah kolesistitis akut. Hal ini terkait dengan penurunan morbiditas; lama rawat inap di rumah sakit dan penggunaan analgesia pasca operasi. Kolesistektomi laparoskopi dapat dilakukan sebagai prosedur awal atau tertunda. Kolesistektomi laparoskopi dini dilakukan dalam waktu 7 hari dan kolesistektomi laparoskopi tertunda dilakukan setelah 2 hingga 3 minggu. Kolesistektomi dini lebih hemat biaya dan kolesistektomi tertunda dikaitkan dengan peningkatan biaya, rawat inap kembali, dan peningkatan morbiditas (Lambert et al., 2018).

Sebuah uji coba acak multisenter yang membandingkan kolesistektomi dini dan kolesistektomi tertunda dalam penatalaksanaan kolesistitis akut dilakukan oleh Gutt dkk. Kolesistektomi dini dilakukan dalam 24 jam dan kolesistektomi tertunda dilakukan dalam 7 hari. Hasil uji coba menunjukkan bahwa kolesistektomi dini dikaitkan dengan penurunan komplikasi dan biaya bila dibandingkan dengan kolesistektomi tertunda (Gutt et al., 2013).

Sebuah uji coba kontrol acak oleh Kao et al membandingkan kolesistektomi laparoskopi dini dan kolesistektomi laparoskopi tertunda untuk kolesistitis akut dan

percobaan ini menyimpulkan bahwa kolesistektomi laparoskopi dini dikaitkan dengan pengurangan komplikasi, lama rawat inap di rumah sakit, dan biaya bila dibandingkan dengan kolesistektomi laparoskopi tertunda (Kao et al., 2018).

Sebuah uji klinis acak dan studi kohort retrospektif yang membandingkan kolesistektomi laparoskopi versus terapi antibiotik untuk kolesistitis akut pada pasien lanjut usia menemukan bahwa lama rawat inap di rumah sakit, dan komplikasi lebih rendah pada kelompok kolesistektomi laparoskopi. Percobaan ini menyimpulkan bahwa kolesistektomi laparoskopi ditawarkan kepada pasien lanjut usia dengan kolesistitis akut. Waktu kolesistektomi laparoskopi dini ditinjau secara retrospektif oleh zafar dkk yang menyimpulkan bahwa melakukan prosedur dalam waktu 2 hari setelah masuk rumah sakit dikaitkan dengan hasil dan biaya terbaik bagi pasien. Pedoman Tokyo tahun 2013 untuk pengelolaan kolesistitis akut merekomendasikan agar kolesistektomi dilakukan dalam waktu 72 jam setelah timbulnya gejala klinis kolesistitis akut (Kumar et al., 2024).