

# Faktor–faktor yang berhubungan dengan batu empedu pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



I Dewa Agung Sutanjaya Giri Nugraha<sup>1\*</sup>, Made Agus Dwianthara Sueta<sup>2</sup>, I Gde Raka Widiana<sup>3</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion, insulin action, or both. The purpose of this study was to determine the risk factors for gallstones formation in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** This study was a cross-sectional retrospective study with analytic observational design. The study samples were taken using secondary data. The sample size was determined by consecutive non-probable sampling method. A total of 47 samples were included in this study. Data were analyzed using SPSS version 17 for Windows.

**Results:** Sex ( $r=0.404$ ;  $p=0.005$ ), lipid profile ( $r=0.323$ ;  $p=0.027$ ),

and HbA1c ( $r=0.431$ ;  $p=0.002$ ) had a moderate relationship with the incidence of gallstones. In addition, BMI had a strong relationship with the incidence of gallstones ( $r=0.528$ ;  $p=0.000$ ). However, the duration of DM ( $r=0.291$ ;  $p=0.047$ ) had a weak relationship with the incidence of gallstones. Multivariate results showed that patients with higher BMI were 10.9 times more likely to developed gallstones and it was the most dominant risk factor for gallstones.

**Conclusion:** There were significant relationships between sex, BMI, lipid profile, HbA1c, duration of DM with the occurrence of gallstones. BMI was proved to be a dominant risk factor.

**Keywords:** Sex, BMI, Lipid Profile, HbA1c, Diabetes Mellitus Duration, Gallstone

**Cite This Article:** Nugraha, I.D.A.S.G., Sueta, M.A.D., Widiana, I.G.R. 2020. Faktor–faktor yang berhubungan dengan batu empedu pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1409-1415. DOI: [10.15562/ism.v11i3.809](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.809)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** DM merupakan kelainan metabolik dengan ciri hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Tujuan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor risiko terjadinya batu empedu pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik *cross-sectional retrospektif* dimana sampel penelitian diambil menggunakan data sekunder dalam satuan waktu tertentu. Sampel ditentukan secara *consecutive non probable sampling* yaitu setiap penderita DMT2 yang memiliki rekam medis dalam periode tahun 2018 di RSUP Sanglah pada periode penelitian diambil sebagai sampel. Sebanyak 47 sampel dilibatkan dalam penelitian ini. Data dianalisis dengan SPSS versi 17 untuk Windows.

**Hasil:** Jenis kelamin ( $r=0,404$ ;  $p=0,005$ ), profil lipid ( $r=0,323$ ;  $p=0,027$ ), dan HbA1c ( $r=0,431$ ;  $p=0,002$ ) memiliki hubungan sedang bermakna dengan kejadian batu empedu. Selain itu, IMT memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian batu empedu ( $r=0,528$ ;  $p=0,000$ ). Namun lama waktu DM ( $r=0,291$ ;  $p=0,047$ ) memiliki hubungan yang lemah dengan kejadian batu empedu. Hasil multivariat menunjukkan bahwa pasien dengan BMI tinggi 10,9 kali lebih mungkin mengembangkan batu empedu dan hal tersebut merupakan faktor risiko paling dominan untuk batu empedu.

**Kesimpulan:** ada hubungan jenis kelamin, IMT, profil lipid, HbA1c, durasi DM dengan terjadinya batu empedu. IMT merupakan faktor risiko dominan.

**Kata kunci:** Jenis Kelamin, IMT, Profil Lipid, HbA1c, Durasi DM, Batu Empedu

**Sitasi Artikel ini:** Nugraha, I.D.A.S.G., Sueta, M.A.D., Widiana, I.G.R. 2020. Faktor–faktor yang berhubungan dengan batu empedu pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1409-1415. DOI: [10.15562/ism.v11i3.809](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.809)

## PENDAHULUAN

Dewasa ini, terjadi perubahan pola struktur masyarakat dari agraris ke industri yang berpengaruh terhadap pola hidup dan manajemen kesehatan individu sehingga menyebabkan

terjadinya peningkatan prevalensi Penyakit Tidak Menular (PTM) atau *Non-Communicable Diseases*, seperti jantung koroner, kanker, dan Diabetes Melitus (DM).<sup>1,2</sup> DM merupakan kelainan metabolik dengan ciri hiperglikemia akibat gangguan sekresi

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia  
<sup>2</sup>Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia  
<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

\*Korespondensi:

I Dewa Agung Sutanjaya Giri Nugraha; Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;  
[dr\\_dewasutanjaya@yahoo.com](mailto:dr_dewasutanjaya@yahoo.com)

Diterima: 31-07-2020  
Disetujui: 03-11-2020  
Diterbitkan: 01-12-2020

insulin, kerja insulin, atau keduanya.<sup>1,2</sup> Secara statistik, DM menempati urutan keempat PTM penyebab mortalitas tertinggi di dunia, yaitu 1,3 juta kematian setiap tahun.<sup>1,2</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO) dan pusat data Kementerian Kesehatan RI, baik secara global, regional, maupun nasional diproyeksikan bahwa kasus DM akan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2030.<sup>3</sup> Indonesia menempati urutan ke-9 dalam epidemiologi DM di dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan diperkirakan akan terus meningkat.<sup>4</sup> Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan pada tahun 2030 di Indonesia akan terdapat 12 juta penderita DM di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural.<sup>5</sup>

DMT2 merupakan salah satu faktor atau penyakit yang erat dikaitkan dengan risiko timbulnya penyakit batu empedu (kolelitiasis).<sup>6</sup> Berbagai studi menunjukkan peningkatan prevalensi batu empedu pada pasien dengan DMT2.<sup>7</sup> Meskipun asosiasi antara DMT2 dan batu empedu masih kontroversial, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa pasien DM memiliki risiko 2-4 kali lebih tinggi timbulnya batu empedu dibandingkan pasien non-diabetes.<sup>6,7</sup> Sebuah penelitian prospektif terhadap pasien DMT2 menunjukkan bahwa setelah diikuti selama 5 tahun pada perkembangannya didapatkan gejala batu empedu pada 15% pasien yang sebelumnya asimtomatik.<sup>9</sup> Angka insidensi batu empedu secara signifikan didapatkan sebesar 33% pada pasien DM sedangkan pada pasien non-DM sebanyak 17%.<sup>9</sup> Prevalensi batu empedu subyek dengan DMT2 ditemukan bermakna signifikan dengan presentase 45% dibandingkan pada kelompok tanpa diabetes dengan nilai sebesar 15%.<sup>10</sup>

Batu empedu merupakan kondisi timbulnya deposit kristal padat yang terbentuk pada kandung empedu sehingga dapat bermigrasi ke saluran empedu dan berimplikasi pada timbulnya berbagai komplikasi serta dapat mengancam jiwa.<sup>11</sup> Tiap tahun, dilakukan sekitar 500.000 prosedur kolesistektomi di Amerika Serikat. Kolelitiasis terjadi pada sekitar 10% populasi usia dewasa di Amerika Serikat, dimana batu empedu kolesterol ditemukan pada 70% dari semua kasus dan 30% sisanya terdiri atas batu pigmen dan jenis batu dari sejumlah komposisi lain.<sup>12</sup> Sekitar 6-44% populasi umum memiliki batu empedu namun tidak menimbulkan gejala (asimtomatik).<sup>12</sup>

Kausa definitif batu empedu pada pasien DM belum dapat dijelaskan secara pasti, namun akibat pengaruh neuropati autonom terjadi gangguan kontraksi kandung empedu sehingga menyebabkan hipomotilitas, penurunan kemampuan

pengosongan kandung empedu, dan stasis bilier dan berimplikasi pada over-volume kandung empedu sebagai faktor predisposisi terbentuknya batu empedu.<sup>13</sup> Obesitas, hipertriglisieridemia, dan hiperinsulinemia yang umum ditemukan pada pasien DM dan dikenal sebagai kumpulan sindrom metabolik juga merupakan faktor yang berperan pada pembentukan batu empedu.<sup>14</sup> Terdapat hubungan antara jalur metabolik kolesterol plasma dengan proporsi kolesterol getah empedu dan asam empedu. Getah empedu merupakan mekanisme utama tubuh dalam mengekskresikan kolesterol. Oleh sebab itu, terdapat hubungan antara konsentrasi lipid plasma dan penyakit batu empedu.

Berbagai konstelasi faktor risiko dalam manifestasi batu empedu terutama dikelompokkan dalam 5F, yaitu *forty* (usia diatas 40 tahun lebih berisiko), *female* (perempuan lebih berisiko), *fertile* (paritas), *fatty* (obesitas), dan *family history* (riwayat keluarga).<sup>15</sup> Selain itu, diabetes juga turut berkontribusi pada pembentukan batu empedu, namun hubungan antara kedua entitas penyakit ini perlu diteliti lebih lanjut. Dalam sebagian besar kasus DM-2, kasus batu empedu yang umum muncul adalah batu empedu kolesterol.<sup>16</sup> Terdapat beberapa mekanisme penting dalam pembentukan empedu lithogenik, di mana mekanisme utama yang terlibat adalah peningkatan sekresi kolesterol biliaris. Penelitian pada tikus dengan hiperinsulinemia menemukan bahwa terdapat protein spesifik FOXO1 yang dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi kolesterol dalam getah empedu (*bile*).<sup>17</sup> Hipersekresi kolesterol dapat terjadi terutama terkait dengan obesitas, gangguan metabolisme seperti diabetes, diet tinggi kalori dan tinggi kolesterol, atau obat-obatan (*clofibrate*).<sup>17</sup> Mekanisme penting lainnya dalam pembentukan batu empedu adalah hipomotilitas kandung empedu yang menyebabkan pengosongan kandung empedu terhambat dan terjadinya stasis cairan empedu. Sejumlah faktor pada pasien diabetes termasuk usia tua, jenis kelamin wanita, riwayat keluarga batu empedu, paritas, diet, obesitas, dan peningkatan BMI telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit akibat batu empedu.<sup>18</sup> Berdasarkan pemaparan di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi faktor-faktor yang berhubungan dengan batu empedu pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik potong lintang (*cross-sectional*) retrospektif dimana sampel penelitian melibatkan 47 responden

yaitu pasien DM tipe 2. Sampel ditentukan secara *consecutive non probable sampling* yaitu setiap penderita DMT2 yang memiliki rekam medis dalam periode tahun 2018 di RSUP Sanglah pada periode penelitian diambil sebagai sampel. Adapun beberapa variabel yang dinilai pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, Indeks Masa Tubuh (IMT), Profil Lipid, HbA1c, durasi mengidap DM-2, riwayat batu empedu, riwayat keluarga dengan batu empedu, riwayat konsumsi alkohol, dan penyakit penyerta.

Data dianalisis dengan piranti lunak SPSS versi 17 untuk Windows. Adapun analisis yang dilakukan secara deskriptif dimana data disajikan dalam jumlah, persentase, dan 95% Interval Kepercayaan (IK). Hubungan antara variabel dianalisis dengan uji Chi-Square, Korelasi Spearman, dan analisis multivariat. Hasil penelitian dikatakan bermakna apabila nilai-p kurang dari 0,05.

## HASIL

Karakteristik responden berdasarkan umur 41-59 tahun adalah yang terbanyak (61,7%), diikuti dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki (53,2%). Indeks Masa Tubuh (IMT)  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> (57,4%), trigliserida  $> 150$  mg/dl atau nilai kolesterol total  $> 199$  mg/dl (59,6%), kadar HbA1c  $\geq 6\%$  (66%), dan durasi DM-2  $< 10$  tahun (76,6%) (Tabel 1).

Tabel 1 juga menunjukkan hubungan beberapa variabel terhadap resiko kejadian batu empedu. Tabel 1 mendeskripsikan bahwa jenis kelamin, Indeks Masa Tubuh (IMT), profil lipid, HbA1c, dan durasi DM menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap resiko terbentuknya batu empedu ( $p < 0,05$ ) (Tabel 1). Sedangkan umur, riwayat batu empedu, riwayat keluarga, dan riwayat konsumsi alkohol diketahui tidak berhubungan secara bermakna dengan terjadinya batu empedu dalam penelitian ini ( $p > 0,05$ ) (Tabel 1).

**Tabel 1.** Hubungan variabel penelitian dengan kejadian batu empedu

Variabel	Kejadian batu empedu (N=47)		OR	95% IK	p
	Ya (N=31)	Tidak (N=16)			
Umur (Tahun), n (%)					
$\geq 60$	14 (45,2)	4 (25,0)	2,4	0,65-9,38	0,178
41-59	17 (54,8)	12 (75,0)			
Jenis kelamin, n (%)					
Laki-laki	12 (38,7)	13 (81,3)	0,1	0,03-0,62	0,006*
Perempuan	19 (61,3)	3 (18,8)			
Indeks Masa Tubuh (IMT), n (%)					
IMT $> 25$ kg/m <sup>2</sup>	19 (61,3)	1 (6,3)	23,7	2,76-203,76	0,000*
IMT $\leq 25$ kg/m <sup>2</sup>	12 (38,7)	15 (93,8)			
Profil lipid, n (%)					
Trigliserida $> 150$ mg/dl atau kolesterol total $> 199$ mg/dl	22 (71,0)	6 (37,5)	4	1,13-14,58	0,027*
Trigliserida $< 150$ mg/dl atau kolesterol total $< 199$ mg/dl	9 (29,0)	10 (62,5)			
HbA1c, n (%)					
$\geq 6\%$	25 (80,6)	6 (37,5)	6,9	1,80-26,74	0,003*
$< 5,9\%$	6 (19,4)	10 (62,5)			
Durasi DM, n (%)					
$\geq 10$ tahun	10 (32,3)	1 (6,3)	7,1	0,82-61,92	0,046
$< 10$ tahun	21 (67,7)	15 (93,8)			
Riwayat batu empedu, n (%)					
Ya	5 (16,1)	1 (6,3)	2,8	0,30-27,07	0,336
Tidak	26 (83,9)	15 (93,8)			
Riwayat keluarga dengan batu empedu, n (%)					
Ya	1 (3,2)	2 (12,5)	0,2	0,01-2,79	0,218
Tidak	30 (96,8)	14 (87,5)			
Riwayat konsumsi alkohol, n (%)					
Ya	6 (19,4)	1 (6,3)	3,6	0,39-32,87	0,232
Tidak	25 (80,6)	15 (93,8)			
Penyakit penyerta, n (%)					
Ya	4 (12,9)	1 (6,3)	2,2	0,22-21,73	0,483
Tidak	27 (87,1)	15 (93,8)			

**Tabel 2.** Kekuatan hubungan jenis kelamin, IMT, lipid profile, Hba1c dan durasi DM dengan kejadian batu empedu

Variabel	r	p-value
Jenis kelamin-kejadian batu empedu	0,404	0,005
IMT-kejadian batu empedu	0,528	0,000
Lipid profile-kejadian batu empedu	0,323	0,027
Hba1c-kejadian batu empedu	0,431	0,002
Durasi DM –kejadian batu empedu	0,291	0,047

**Tabel 3.** Faktor risiko yang paling dominan terhadap kejadian batu empedu pada pasien DM tipe 2

Variabel	B	Adj (OR)	95% IK	p
Jenis Kelamin	-2,363	0,094	0,00-0,98	0,048
IMT	2,390	10,912	1,00-118,17	0,049
Profil lipid	2,196	8,991	0,89-89,95	0,062
Riwayat keluarga	-21,115	0,000	0,000	0,999
Alkohol	20,013	0,000	0,000	0,999

Kekuatan hubungan antara variabel jenis kelamin, IMT, lipid profile, HbA1c dengan kejadian batu empedu dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh variabel tersebut memiliki hubungan moderat bermakna dengan kejadian batu empedu ( $p < 0,05$ ) (Tabel 2). Sedangkan durasi DM diketahui memiliki hubungan yang lemah bermakna dengan kejadian batu empedu ( $p < 0,05$ ) (Tabel 2).

Variabel jenis kelamin dan IMT memiliki nilai  $p < 0,05$  tetapi bila dilihat dari nilai B didapatkan jenis kelamin bernilai B negatif yang berarti jenis kelamin dengan terjadinya batu empedu berhubungan negatif dengan  $OR = 0,094$ . Akan tetapi, berdasarkan analisis multivariat, nilai IMT didapatkan dengan nilai  $p = 0,049$  dan nilai B positif yang berarti ada hubungan yang positif antara IMT dengan terjadinya batu empedu dengan nilai OR yang cukup tinggi yaitu 10,912 (95% IK = 1,00-118,17) (Tabel 3). Berdasarkan hasil analisis multivariat tersebut maka dapat dikatakan bahwa IMT merupakan faktor risiko yang paling dominan menyebabkan terjadinya batu empedu (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan kejadian batu empedu. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Sueta MAD dan Warsinggih yang menyatakan ada hubungan antara umur dengan terjadinya batu empedu hal ini disebabkan karena perbedaan kategori umur dan perbedaan jumlah sampel penelitian.<sup>19</sup> Hasil penelitian yang berbeda juga didapatkan seperti pada penelitian Alishi YA et al., yang melibatkan 500 responden menyatakan

bahwa umur tua merupakan faktor risiko terjadinya batu empedu.<sup>20</sup>

Penelitian Hu JH et al yang melibatkan 8.489 responden menemukan bahwa umur, jenis kelamin dan infeksi hepatitis C meningkatkan risiko dan prevalensi terjadinya batu empedu.<sup>21</sup> Studi sebelumnya oleh Gyedu A et al mendapatkan bahwa, usia 40 tahun ke atas sangat rentan terhadap perkembangan kolelitiasis.<sup>22</sup> Hal ini didukung oleh studi sebelumnya oleh Ansari-Moghaddam A et al., yang menyatakan bahwa usia di atas 45 tahun rentan terhadap penyakit kolelitiasis.<sup>23</sup>

Jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang moderat dengan kejadian batu empedu. Hasil yang sama ditemukan pada penelitian Alishi YA et al., bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko terjadinya batu empedu.<sup>20</sup> Hasil penelitian ini juga hampir sama dengan penelitian Sueta MAD dan Warsinggih yang menyatakan jenis kelamin berhubungan dengan terjadinya batu empedu.<sup>19</sup> Pengaruh hormon pada wanita merupakan salah satu faktor predisposisi meningkatnya jumlah pasien wanita dibanding laki-laki.<sup>19</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Indeks Masa Tubuh (IMT) memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian batu empedu. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sueta MAD dan Warsinggih bahwa IMT merupakan faktor risiko potensial terjadinya batu empedu.<sup>19</sup> Hal ini didukung oleh penelitian Hu JH et al yang melibatkan 8.489 responden menemukan ada hubungan yang signifikan dari IMT terhadap kejadian batu empedu pada kelompok laki-laki maupun perempuan dalam penelitiannya.<sup>21</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa profil lipid memiliki hubungan moderat dengan terjadinya batu empedu. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Sueta MAD dan Warsinggih yang menyatakan ada hubungan kenaikan kolesterol dengan terjadinya batu empedu.<sup>19</sup> Sekresi kolesterol berhubungan dengan pembentukan batu empedu. Pada kondisi yang abnormal, kolesterol dapat mengendap, menyebabkan pembentukan batu empedu.<sup>24</sup> Berbagai kondisi yang dapat menyebabkan pengendapan kolesterol adalah: terlalu banyak absorpsi air dari empedu, terlalu banyak absorpsi garam-garam empedu dan lesitin dari empedu, terlalu banyak sekresi kolesterol dalam empedu.<sup>24</sup> Jumlah kolesterol dalam empedu sebagian ditentukan oleh jumlah lemak yang dimakan karena sel-sel hepatic mensintesis kolesterol sebagai salah satu produk metabolisme lemak dalam tubuh. Untuk alasan inilah, orang yang mendapat diet tinggi lemak dalam waktu beberapa tahun, akan mudah mengalami perkembangan batu empedu.<sup>24</sup>

Pembentukan batu dimulai hanya bila terdapat suatu nidus atau inti pengendapan kolesterol. Pada tingkat supersaturasi kolesterol, kristal kolesterol keluar dari larutan membentuk suatu nidus, dan membentuk suatu pengendapan.<sup>24</sup> Pada tingkat saturasi yang lebih rendah, mungkin bakteri, fragmen parasit, epitel sel yang lepas, atau partikel debris yang lain diperlukan untuk dipakai sebagai benih pengkristalan.<sup>24</sup> Hasil penelitian ini juga konsisten dengan penelitian Alishi YA et al., bahwa profil lipid merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi terhadap terjadinya batu empedu dengan.<sup>20</sup>

Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa.<sup>25</sup> HbA1c disebut sebagai glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi atau glycohemoglobin. Hemoglobin adalah pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah dan juga merupakan protein dominan dalam sel darah merah.<sup>25</sup> Laju sintesis HbA1c merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit selama pemaparan. Konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi HbA1c dan rata-rata kadar glukosa darah. Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah terjadi karena eritrosit terus menerus terglykasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah, oleh sebab itu pengukuran HbA1c penting untuk kontrol jangka panjang status glikemi pada pasien diabetes.<sup>25</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa HbA1c memiliki hubungan moderat dengan kejadian batu empedu. Penelitian Al-Bayati S dan Kodayer S menemukan bahwa prevalensi kejadian batu empedu meningkat dari 0% pada pasien DM dengan level < 6 menjadi 12,5% pada level 7-7,9.<sup>9</sup> HbA1c berhubungan kuat dengan meningkatnya kejadian batu empedu pada pasien diabetes.<sup>9</sup> Ada hubungan antara durasi penyakit DM > 10 tahun dengan terjadinya batu empedu durasi DM memiliki hubungan yang lemah dengan terjadinya batu empedu pada penelitian ini. Hal ini didasarkan pada penelitian Abdul-Abbas MJA dan Strak SK yang menyebutkan bahwa lama penyakit DMT2 > 10 tahun merupakan faktor risiko yang meningkatkan prevalensi kejadian batu empedu.<sup>26</sup>

Pasien DMT2 berisiko tinggi mengalami pembentukan batu empedu berdasarkan dua alasan fisiologis penting, yaitu (1) peningkatan sintesis kolesterol total dalam tubuh yang memediasi mudahnya pembentukan batu kolesterol dari

getah empedu (lithogenik); (2) pasien DM memiliki kandung empedu yang lebih besar dengan kecenderungan motilitas yang berkurang sehingga meningkatkan pembentukan kristal kolesterol.<sup>26</sup> Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa DM saja tanpa ada kontribusi dari faktor lain tidak signifikan dalam meningkatkan risiko pembentukan batu empedu. Hati menghasilkan material empedu yang bersifat tidak jenuh.<sup>7</sup> Adanya kolesterol, garam empedu, dan lesitin pada empedu menjaga kolesterol tetap pada kelarutan stabil. Kondisi patologis yang menyebabkan penurunan sekresi garam empedu atau peningkatan sekresi kolesterol akan menghasilkan pembentukan empedu yang mengalami supersaturasi dengan kolesterol, sehingga berakibat pada empedu yang lebih lithogenik dan dapat berkembang menjadi pembentukan kristal kolesterol atau bahkan batu empedu.<sup>7</sup> Beberapa faktor risiko yang mendasari sekresi empedu lithogenik adalah bertambahnya usia, obesitas, hipertriglisieridemia, dan penurunan simpanan garam empedu.<sup>7,27</sup>

IMT > 25 kg/m<sup>2</sup> pada pasien DMT2 merupakan faktor risiko yang paling dominan terhadap batu empedu pada penelitian ini. Angka IMT > 25 kg/m<sup>2</sup> disebut kategori obesitas. Obesitas pada pasien DMT 2 merujuk pada tingginya kolesterol sebagai pencetus batu empedu.<sup>28</sup> Dalam kondisi fisiologis, hati menghasilkan material empedu yang bersifat tidak jenuh. Adanya kolesterol, garam empedu, dan lesitin pada empedu menjaga kolesterol tetap pada kelarutan stabil. Kondisi patologis yang menyebabkan penurunan sekresi garam empedu atau peningkatan sekresi kolesterol akan menghasilkan pembentukan empedu yang mengalami supersaturasi dengan kolesterol, sehingga berakibat pada empedu yang lebih lithogenik dan dapat berkembang menjadi pembentukan kristal kolesterol atau bahkan batu empedu.<sup>28</sup> Beberapa faktor risiko yang mendasari sekresi empedu lithogenik adalah bertambahnya usia, obesitas, hipertriglisieridemia, dan penurunan simpanan garam empedu.<sup>7,28</sup> Timbulnya batu empedu disebabkan oleh peningkatan sekresi kolesterol empedu peningkatan ini disebabkan oleh meningkatnya aktivitas reduktase HMGCoA.<sup>19</sup> Hasil penelitian Alishi YA et al., menyebutkan bahwa IMT berhubungan dengan terjadinya batu empedu.<sup>20</sup> Sedangkan studi Kharga B et al., menyatakan setiap peningkatan IMT akan meningkatkan risiko terjadinya batu empedu pada pasien.<sup>29</sup> Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa umur, jenis kelamin dan jenis etnik berhubungan dengan terjadinya batu empedu selain disebabkan karena IMT.

## SIMPULAN

Simpulan hasil penelitian ini ada hubungan yang bermakna antar jenis kelamin dengan terjadinya batu empedu. Perempuan didapatkan lebih banyak terjadi batu empedu. Ada hubungan yang signifikan antara IMT dengan terjadinya batu empedu. IMT > 25 kg/m<sup>2</sup> dikategorikan sebagai obesitas oleh WHO. Ada hubungan yang signifikan antara profil lipid dengan terjadinya batu empedu. Kadar kolesterol yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya batu kolesterol dalam empedu. Ada hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan terjadinya batu empedu. Konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi HbA1c dan rata-rata kadar glukosa darah. Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah terjadi karena eritrosit terus menerus terglukasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan laporan penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik oleh Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia sebelum penelitian berjalan.

## PENDANAAN

Tidak ada.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penyusunan publikasi ilmiah ini baik dari pengumpulan data, analisis data, hingga mempersiapkan rancangan naskah publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wagner KH, Brath H. A global view on the development of non communicable diseases. *Prev Med*. 2012;54 Suppl:S38-S41.
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
4. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):507-512.
5. Idris H, Hasyim H, Utama F. Analysis of Diabetes Mellitus Determinants in Indonesia: A Study from the Indonesian Basic Health Research 2013. *Acta Med Indones*. 2017;49(4):291-298.
6. Tanno N, Koizumi M, Goto Y. The relationship between cholelithiasis and diabetes mellitus: discussion of age, obesity, hyperlipidemia and neuropathy. *Tohoku J Exp Med*. 1988;154(1):11-20.
7. B OA, J BB, B OL, T BK, K IA. Gallstone disease and type-2 diabetes mellitus-the link. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007;17(10):594-597.
8. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260.
9. Al-Bayati S, Kodayer S. Gallstones in a group of Iraqi patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2012;33(4):412-417.
10. Kaur M, Virdi P, Mahajan D. Assessment of risk factors in development of gall stone disease in type 2 diabetic population in India: A cross sectional study of 100 patients. *International Journal of Advanced Research*. 2016;4(3):373-378.
11. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(3):329-338.
12. Bartoli E, Capron JP. Epidemiology and natural history of cholelithiasis. *Rev Prat*. 2000;50(19):2112-2116.
13. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A, Akpınar Z. Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24(1-2):73-76.
14. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215-4220.
15. Bass G, Gilani SN, Walsh TN. Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history. *Postgrad Med J*. 2013;89(1057):638-641.
16. Elmehdawi R, Elmajberi S, Behieh A, Elramli A. Prevalence of Gall Bladder Stones among Type 2 Diabetic Patients in Benghazi Libya: A Case-control Study. *Libyan J Med*. 2009;4(1):27-30.
17. Gonzalez E, Flier E, Molle D, Accili D, McGraw TE. Hyperinsulinemia leads to uncoupled insulin regulation of the GLUT4 glucose transporter and the FoxO1 transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(25):10162-10167.
18. Liu CM, Su HC, Wang YT, Tung TH, Chou P, et al. Reduced bile duct contractile function in rats with chronic hyperglycemia. *Health*. 2010;2(9):1072-1077.
19. Suet MAD, Warsinggih. Faktor Risiko Terjadinya Batu Empedu di RSUP. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Jurnal Bedah Nasional*. 2017;1(1):20-26.
20. Alishi YA, Howaish FA, Alhamdan FA, Almalki AA, Alqahtani SA, Alharthi SA, et al. Prevalence and risk factors for gallstones among population in Riyadh City, KSA 2017. *Egypt J Hosp Med*. 2017;69:2384-8
21. Hu JH, Chen MY, Yeh CT, Chiu WN, Chiang MS, Chang ML. Effects of gender and age on prevalence of cholelithiasis in patients with chronic HCV infection: A community-based cross-sectional study in an HCV-hyperendemic area. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10846.
22. Gyedu A, Adaye Aboagye K, Badu-Peprah A. Prevalence of cholelithiasis among persons undergoing abdominal ultrasound at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Afr Health Sci*. 2015;15(1):246-252.

23. Ansari-Moghaddam A, Khorram A, Miri-Bonjar M, Mohammadi M, Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(4):60-67.
24. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol.* 2012;4(2):18-34.
25. Florkowski C. HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus - Reviewing the Evidence. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(2):75-83.
26. Abdul-Abbas MJA, Strak, SK. Gallstones Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bas J Surg.* 2016;22(2):10-16.
27. Aune D, Vatten LJ. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):368-373.
28. Su PY, Hsu YC, Cheng YF, Kor CT, Su WW. Strong association between metabolically-abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):117.
29. Kharga B, Sharma BK, Singh VK, Nishant K, Bhutia P, Tamang R, et al. Obesity Not Necessary, Risk of Symptomatic Cholelithiasis Increases as a Function of BMI. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):PC28-PC32.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution