

ANALISA PENYAKIT KANDUNG DAN SALURAN EMPEDU SERTA KAITANNYA DENGAN USIA DAN STATUS INFEKSI DI RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA KALIDERES PERIODE 2018 - 2023

Yonathan Adi Purnomo^{1*}, Fernando Nathaniel², Dean Ascha Wijaya³, William
Gilbert Satyanegara⁴, Yohanes Firmansyah⁵

¹⁻⁵Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

Email Korespondensi: yonathanpurnomo@gmail.com

Disubmit: 02 Agustus 2023

Diterima: 18 September 2023

Diterbitkan: 01 Oktober 2023

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i10.11321>

ABSTRACT

Biliary system diseases are relatively common digestive conditions. Gallstones affect approximately 10-15% of the world's population and vary based on sociodemographic factors. This cross-sectional study aims to determine proportions of gallbladder and bile duct diseases, with or without gallstones and infections at Mitra Keluarga Kalideres Hospital, selected based on specific criteria using medical record data from the period between 2018 and June 2023, considering the final diagnoses of respondents. Variables in this study include gender, age, biliary anatomical abnormalities (gallbladder, bile duct, or nonspecific), gallstone incidence, and incidence of infections in biliary anatomical region. Statistical analysis used Independent T-Test. Out of 3916 respondents, the average age was 51.73 years, and majority were females (67.6%). 470 patients experienced infections in gallbladder and/or bile duct. There was a significant association between age groups and infection status ($p < 0.001$) and anatomical location ($p < 0.001$). The <45 age group had a 1.975 times higher risk of biliary system infection, while the >45 age group had a 2.165 times higher risk of bile duct disease compared to the <45 age group. The results of the Independent T-Test indicated a significant difference in the average age between the groups with and without biliary system infections (p -value < 0.001).

Keywords: Bile duct, Infection, Gall bladder, Gallstones

ABSTRAK

Penyakit sistem bilier merupakan kondisi digestif yang cukup sering. Batu empedu menyerang kurang lebih 10-15% populasi di dunia dan bervariasi dari faktor sosiodemografi. Penelitian potong lintang ini bertujuan untuk mengetahui proporsi dari penyakit kandung empedu, saluran empedu, dengan atau tanpa batu empedu dan infeksi di Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres yang dipilih sesuai kriteria menggunakan data rekam medis pada periode waktu 2018 hingga Juni 2023 dengan melihat diagnosa akhir responden. Variabel dalam penelitian ini yaitu jenis kelamin, usia, anatomi kelainan empedu (kandung empedu, saluran empedu, atau tidak spesifik), insidensi batu empedu, dan insidensi infeksi daerah anatomi empedu. Analisis statistik menggunakan uji *Independent T-Test*. Dari 3916 responden, rerata usia adalah 51,73 tahun dan didominasi oleh perempuan (67,6%). 470 pasien mengalami infeksi pada kandung empedu dan atau saluran

empedu. Didapatkan hubungan yang bermakna antara kelompok usia terhadap status infeksi ($p < 0,001$) dan lokasi anatomis ($p < 0,001$). Kelompok usia < 45 tahun berisiko 1,975 kali untuk mengalami infeksi pada sistem bilier namun kelompok usia > 45 tahun berisiko 2,165 kali untuk mengalami sakit di saluran empedu dibandingkan kelompok usia < 45 tahun. Hasil uji *Independent T-Test* didapatkan bahwa terdapat perbedaan rerata usia yang bermakna antara kelompok dengan infeksi dan tanpa infeksi pada sistem bilier ($p\text{-value} < 0,001$).

Kata kunci: Batu Empedu, Infeksi, Kandung Empedu, Saluran Empedu

PENDAHULUAN

Penyakit sistem bilier merupakan kondisi digestif yang cukup sering. Prevalensi batu empedu sekitar 10-15%. Prevalensi tersebut dapat bervariasi akibat faktor sosiodemografi (Wilkins et al., 2017).

Kolesistitis merujuk pada kondisi peradangan yang terjadi pada kantung empedu. Obstruksi pada duktus sistikus akibat batu (kolelitiasis) menyumbang sekitar 90-95% kasus kolesistitis akut (Gallaher & Charles, 2022). Kebanyakan kasus batu empedu memiliki kondisi kolesistolitiasis asimtomatik. Sementara itu apabila sudah mengalami komplikasi, pasien dengan kolesistitis biasanya memiliki keluhan nyeri pada kuadran kanan atas, anoreksia, mual, muntah, dan demam (Halpin, 2014; National Institute for Health and Care Excellence, 2014).

Selain kolesistitis, komplikasi yang dapat terjadi diantaranya koledokolitiasis (batu di *common bile duct* (CBD)) dengan atau tanpa kolangitis (infeksi pada CBD) yang memiliki karakteristik tambahan berupa jaundis (Baiu & Hawn, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi dari penyakit kandung empedu, saluran empedu, dengan atau tanpa batu empedu dan infeksi pada seluruh pasien yang menderita penyakit pada daerah kandung empedu dan atau saluran empedu dengan atau tanpa batu dan

infeksi di Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres.

KAJIAN PUSTAKA

Batu empedu diklasifikasikan berdasarkan komposisi dan lokasi. Lebih dari 90% batu empedu terbuat dari kolesterol, batu tersebut sering terletak di kantung empedu (kolesistolitiasis). Sebaliknya, batu pigmen kecoklatan yang mengandung bilirubin dan *calcium fatty acid soaps* seringkali terbentuk pada saluran empedu yang terinfeksi (Lammert et al., 2016).

Obstruksi persisten akibat batu akan menyebabkan kolesistitis karena terdapat distensi kantung empedu, iskemik, inflamasi, dan invasi bakteri (Wilkins et al., 2017). Sekitar 50-85% onset dari kolesistitis diduga dipengaruhi oleh infeksi bakteri. (Liu et al., 2015; Sermonesi et al., 2022).

Batu yang ada di kantung empedu dapat berpindah menjadi batu saluran empedu. Prevalensi koledokolitiasis terjadi pada 10-20% kolelitiasis. Selain itu, koledokolitiasis dapat terbentuk secara primer akibat kolestasis atau dilatasi saluran bilier fisiologis (Wilkins et al., 2017).

Sementara itu, kolangitis umumnya terjadi akibat peningkatan tekanan intraduktal dan/atau peningkatan koloni bakteri pada duktus bilier. Penyebab utamanya

akibat koledokolitiasis (60%) (Kimura et al., 2013; Wilkins et al., 2017).

Patogen utama yang terisolasi pada cairan empedu umumnya adalah *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Enterobacter*. Mikrobiota usus juga telah diteliti memiliki peran dalam metabolisme cairan empedu dan formasi batu empedu yang berkontribusi pada respon inflamasi (Liu et al., 2015; Sermonesi et al., 2022).

Tujuan penelitian ini sesuai dengan rumusan masalah berupa “Bagaimana proporsi dari penyakit kandung empedu, saluran empedu, dengan atau tanpa batu empedu dan infeksi pada seluruh pasien yang menderita penyakit pada daerah kandung empedu dan atau saluran empedu dengan atau tanpa batu dan infeksi di Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres?”

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang bertujuan untuk mengetahui proporsi dari penyakit kandung empedu, saluran empedu, dengan atau tanpa batu empedu dan infeksi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni - Juli 2023 dengan mengambil data rekam medis di Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien di Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres yang menderita penyakit pada daerah kandung empedu dan atau saluran empedu dengan atau tanpa batu dan infeksi pada lokasi tersebut. Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa *non random consecutive sampling*. Data rekam medis yang diambil adalah data pasien periode dari tahun 2018 hingga Juni 2023. Kriteria inklusi dalam penyakit ini adalah pasien dengan penyakit kandung empedu

atau saluran empedu atau gabungan keduanya dengan atau tanpa infeksi. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah data rekam medis yang tidak lengkap.

Prosedur penelitian ini terdiri dari penyusunan rancangan penelitian, pengurusan perizinan, sosialisasi dan koordinasi dengan pihak terkait, pengumpulan data, tabulasi data, analisa hasil dan pembuatan laporan penelitian. Penelitian ini berfokus pada variabel jenis kelamin, usia, anatomi kelainan empedu (kandung empedu, saluran empedu, atau tidak spesifik), insidensi batu empedu (ada atau tidak), dan insidensi infeksi daerah anatomi empedu (infeksi atau tidak). Semua data diambil dari data rekam medis dengan melihat diagnosa akhir responden.

Penelitian ini menggunakan penyajian deskriptif dan analitik. Penyajian deskriptif berfokus pada penyajian proporsi (%) untuk data kualitatif dan sebaran data terpusat untuk data kuantitatif. Uji hipotesis pada penelitian ini berupa uji *Pearson Chi Square with Yates Correction* untuk data yang bersifat kualitatif dan *Independent T-Test* untuk data yang bersifat campuran kualitatif dan kuantitatif. Pengujian variansi data dilakukan dengan uji *Levene*. Nilai kemaknaan yang diharapkan pada penelitian ini adalah sebesar 5%.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 3916 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 1270 laki-laki (32,4%), dan 2646 perempuan (67,6%). Terdapat 470 pasien yang mengalami infeksi (12%) dan 3446 lainnya tidak (88,6%). Karakteristik dasar responden tergambar pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Parameter	N (%)	Mean	Median (Min-Max)
Usia		51,73	52,0 (10-91)
• <45 tahun	1193 (30,5%)		
• >45 tahun	2723 (69,5%)		
Jenis Kelamin			
• Laki-Laki	1270 (32,4%)		
• Perempuan	2646 (67,6%)		
Infeksi			
• Ya	470 (12%)		
• Tidak	3446 (88%)		
Lokasi			
• Kandung empedu	3840 (98,1%)		
• Saluran empedu	76 (1,96%)		

Pada penelitian didapatkan hubungan yang bermakna antara kelompok usia terhadap status infeksi ($p < 0,001$) dan lokasi anatomis ($p < 0,001$). Kelompok usia <45 tahun berisiko 1,975 kali untuk mengalami infeksi pada sistem bilier dibandingkan kelompok usia >45 tahun. Sementara itu, kelompok usia

>45 tahun berisiko 2,165 kali untuk mengalami sakit di saluran empedu dibandingkan kelompok usia <45 tahun. Terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata usia terhadap infeksi ($p < 0,0001$) dan lokasi anatomi ($p < 0,001$). (Tabel 2 dan 3)

Tabel 2. Hubungan Kelompok Usia dengan Status Infeksi

Parameter	Status Infeksi				Total	p-value	PR (IK 95%)
	Infeksi		Tanpa infeksi				
	n	%	n	%			
<45 tahun	218	18,3	975	81,7	1193	<0,001	1,975 (1,802-2,667)
>45 tahun	252	9,3	2471	90,7	2723		

Tabel 3. Hubungan Kelompok Usia dengan Lokasi Anatomi

Parameter	Lokasi Anatomi				Total	p-value	PR (IK 95%)
	Kandung empedu		Saluran empedu				
	n	%	n	%			
<45 tahun	1156	96,9	37	3,1	1193	<0,001	2,165 (1,388-3,378)
>45 tahun	2684	98,6	39	1,4	2723		

Penelusuran lebih lanjut dengan uji Independent T-Test didapatkan bahwa terdapat perbedaan rerata usia yang

bermakna antara kelompok dengan infeksi dan tanpa infeksi pada sistem bilier ($p\text{-value} : < 0,001$). Secara klinis didapatkan bahwa perbedaan

rerata usia antar 2 kelompok tersebut adalah sebesar 5,39 (4,05-6,72) tahun dengan infeksi umumnya terjadi pada usia yang lebih muda (Tabel 4). Penelusuran dari segi lokasi atau anatomi didapatkan bahwa terdapat perbedaan rerata usia yang bermakna antara kelainan pada kantung empedu dibandingkan

dengan saluran empedu (p -value < 0,001), dimana secara klinis diketahui bahwa terdapat perbedaan rerata 5,97 (2,81-9,12) tahun antara 2 kelompok tersebut dimana kantung empedu umumnya menyerang pada usia yang lebih tua dibandingkan kelompok saluran empedu.

Tabel 4. Perbedaan Rerata Usia antara Infeksi dan Tanpa Infeksi Sistem Bilier

Parameter	n	Mean	p-value	Perbedaan Rerata (IK 95%)
Infeksi	470	47,0(14,1)	<0,001	5,39(4,05-6,72)
Tanpa Infeksi	3446	52,4(13,78)		

Tabel 5. Perbedaan Rerata Usia terhadap Lokasi Anatomi Kelainan Bilier

Parameter	n	Mean	p-value	Perbedaan Rerata (IK 95%)
Kantung Empedu	3840	51,8 (13,9)	<0,001	5,97(2,81-9,12)
Saluran Empedu	76	45,9(13,1)		

PEMBAHASAN

Sampel penelitian ini didominasi oleh jenis kelamin perempuan. Beberapa penelitian telah menunjukkan insidens terjadinya batu empedu lebih tinggi pada perempuan (Bansal et al., 2014; Parambil et al., 2017). Zhou, dkk. menemukan prevalensi kolesistolitiasis pada perempuan sebesar 11,3% dan laki-laki sebesar 7,1% dengan rasio 1,57:1.

Faktor hormonal merupakan salah satu faktor. Pada faktor hormonal eksternal, obat-obatan yang mengandung estrogen, progesteron, dan analog somatostatin (octreotide) merupakan faktor predisposisi batu empedu. Estrogen menyebabkan peningkatan sintesis dan sekresi kolesterol dalam hepar, sementara progesteron dan octreotide

menyebabkan hipomotilitas pada kantung empedu (Lammert et al., 2016; Pimpale et al., 2019). Kehamilan juga merupakan faktor risiko pembentukan batu pada perempuan, sekitar 60% perempuan, batu empedu akan menghilang pada periode postpartum (Lammert et al., 2016).

Pada penelitian ini, kelompok usia <45 tahun lebih berisiko mengalami infeksi sistem bilier (PR 1,975, 95%CI; 1,802-2,667) dibandingkan kelompok usia >45 tahun dengan perbedaan rerata usia sebesar 5,39 (4,05-6,72) tahun. Belum ada bukti yang cukup kuat dalam literatur yang mengkaitkan usia dengan kejadian kolangitis atau kolesistitis (Kimura et al., 2013). Rerata usia pasien pertama kali mengalami kolangitis adalah 50-60 tahun (Ahmed, 2018). Sementara

itu, studi yang dilakukan oleh Singh dan Kapoor menemukan mayoritas pasien yang terdiagnosis kolesistitis berusia 50-69 tahun (Singh & Kapoor, 2018).

Sebaliknya, penelitian ini menunjukkan kelompok usia >45 tahun lebih berisiko untuk mengalami kelainan di saluran empedu dibandingkan kelompok usia <45 tahun. Hal ini dapat terjadi karena pada populasi yang lebih tua terdapat faktor risiko yang signifikan diantaranya: perubahan angulasi pada CBD, dilatasi CBD, dan terdapat *peripapillary diverticulum* (PAD) yang dapat mendistorsi anatomi dari CBD membuat drainase cairan empedu terhambat yang menyebabkan kolestasis dan terbentuknya batu. PAD sendiri juga berperan dalam proliferasi bakteri *B-glucuronidase* dan kondisi divertikulitis akan menurunkan tonus otot dan kontraktilitas spingter Oddi sehingga dapat reflux ke CBD dan terbentuk batu pigmen coklat (Zhang & Ling, 2021). Walaupun terdapat studi yang tidak menemukan korelasi antara usia dengan kelainan di saluran empedu, untuk kelompok usia 31-40 (AOR [95% CI] 1.07 [0.71-1.59]), 41-50 (0.99 [0.64-1.54]), 51-60 (0.51 [0.31-1.83]), 61-70 (0.53 [0.26-1.07]), dan >70 tahun (1.04 [0.29-3.83]) (Karamanos et al., 2017).

Terdapat perbedaan rerata usia antara kelainan pada kantung empedu dibandingkan dengan saluran empedu, dimana secara klinis terdapat perbedaan rerata 5,97(2,81-9,12) tahun antara 2 kelompok tersebut dimana kantung empedu umumnya menyerang pada usia yang lebih tua dibandingkan kelompok saluran empedu. Temuan ini sejalan dengan Nunes, dkk. yang menemukan kelompok 40 tahun keatas memiliki kejadian kasus kolesistolitiasis yang cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok

dibawah 40 tahun, dimana kelompok usia 60-69 tahun memiliki rerata admisi ke rumah sakit yang tertinggi (41,34 per 10.000 populasi/tahun) (Nunes et al., 2016).

Studi meta-analisis yang dilakukan di China menemukan prevalensi kolesistolitiasis meningkat seiring usia. Khususnya terjadi setelah usia 40 tahun, dibandingkan dengan kelompok usia 20 tahun (1,8%, (95% CI: 0.5-3.0)), prevalensi tersebut meningkat lebih dari empat kali lipat pada kelompok usia 70 tahun lebih (16,0%, (95%CI: 11.8-20.2)) (Su et al., 2020). Faktor usia dapat mempengaruhi saturasi kolesterol dalam bilier akibat menurunnya aktivitas enzim 7-alfa hidroksilase sebagai enzim pengontrol sintesis asam empedu (Njeze, 2013). Zamani, dkk. juga menjelaskan peningkatan usia berkorelasi dengan batu kantung empedu (OR 1,04; 95%CI: 1,02-1,06) (Zamani et al., 2014).

KESIMPULAN

Hasil studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kelompok usia terhadap status infeksi dan lokasi anatomis. Kelompok usia <45 tahun berisiko 1,975 kali untuk mengalami infeksi pada sistem bilier namun kelompok usia >45 tahun berisiko 2,165 kali untuk mengalami sakit di saluran empedu dibandingkan kelompok usia <45 tahun. Terdapat perbedaan rerata usia yang bermakna antara kelompok dengan infeksi dan tanpa infeksi pada sistem bilier. Secara klinis, didapatkan bahwa infeksi umumnya terjadi pada usia yang lebih muda. Penelusuran dari segi lokasi atau anatomi didapatkan bahwa terdapat perbedaan rerata usia yang bermakna antara kelainan pada kantung empedu dibandingkan dengan saluran empedu, dimana

secara klinis diketahui bahwa antara 2 kelompok tersebut, kantung empedu umumnya menyerang pada usia yang lebih tua dibandingkan kelompok saluran empedu. Lebih lanjut, terdapat beberapa saran yang dapat dipertimbangkan untuk penelitian lanjut berupa penelusuran faktor risiko penyakit pada sistem bilier (batu atau infeksi)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, M. (2018). Acute Cholangitis - An Update. *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*, 9(1), 1-7. <https://doi.org/10.4291/Wjg.p.V9.i1.1>
- Baiu, I., & Hawn, M. T. (2018). Choledocholithiasis. *Jama*, 320(14), 1506. <https://doi.org/10.1001/Jama.2018.11812>
- Bansal, A., Akhtar, M., & Bansal, A. (2014). A Clinical Study: Prevalence And Management Of Cholelithiasis. *International Surgery Journal*, 1(3), 134. <https://doi.org/10.5455/2349-2902.Isj20141105>
- Gallaher, J. R., & Charles, A. (2022). Acute Cholecystitis. *Jama*, 327(10), 965. <https://doi.org/10.1001/Jama.2022.2350>
- Halpin, V. (2014). Acute Cholecystitis. *Bmj Clinical Evidence*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144428>
- Karamanos, E., Inaba, K., Berg, R. J., Resnick, S., Okoye, O., Alexopoulos, S., Chouliaras, K., & Demetriades, D. (2017). The Relationship Between Age, Common Bile Duct Diameter And Diagnostic Probability In Suspected Choledocholithiasis. *Digestive Surgery*, 34(5), 421-428. <https://doi.org/10.1159/000455272>
- Kimura, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., Büchler, M. W., Windsor, J. A., Mayumi, T., Yoshida, M., Miura, F., Higuchi, R., Gabata, T., Hata, J., Gomi, H., Dervenis, C., Lau, W.-Y., Belli, G., Kim, M.-H., ... Yamashita, Y. (2013). Tg13 Current Terminology, Etiology, And Epidemiology Of Acute Cholangitis And Cholecystitis. *Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 20(1), 8-23. <https://doi.org/10.1007/S00534-012-0564-0>
- Lammert, F., Gurusamy, K., Ko, C. W., Miquel, J.-F., Méndez-Sánchez, N., Portincasa, P., Van Erpecum, K. J., Van Laarhoven, C. J., & Wang, D. Q.-H. (2016). Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16024. <https://doi.org/10.1038/Nrdp.2016.24>
- Liu, J., Yan, Q., Luo, F., Shang, D., Wu, D., Zhang, H., Shang, X., Kang, X., Abdo, M., Liu, B., Ma, Y., & Xin, Y. (2015). Acute Cholecystitis Associated With Infection Of Enterobacteriaceae From Gut Microbiota. *Clinical Microbiology And Infection*, 21(9), 851.E1-851.E9. <https://doi.org/10.1016/J.Cmi.2015.05.017>
- National Institute For Health And Care Excellence. (2014). *Gallstone Disease: Diagnosis And Management Of Cholelithiasis, Cholecystitis And Choledocholithiasis*. National Institute For Health And Care Excellence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/Nbk258747/>
- Njeze, G. E. (2013). Gallstones.

- Nigerian Journal Of Surgery*, 19(2).<https://doi.org/10.4103/1117-6806.119236>
- Nunes, E. C., Rosa, R. Dos S., & Bordin, R. (2016). Hospitalizations For Cholecystitis And Cholelithiasis In The State Of Rio Grande Do Sul, Brazil. *Abcd. Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 29(2), 7780.<https://doi.org/10.1590/0102-6720201600020003>
- Parambil, S. M., Matad, S., & K. C., S. (2017). Epidemiological, Demographic And Risk Factor Profile In Patients Harbouring Various Types Of Gallbladder Calculi: A Cross Sectional Study From A South Indian Tertiary Care Hospital. *International Surgery Journal*, 4(2), 525.<https://doi.org/10.18203/2349-2902.Isj20164794>
- Pimpale, R., Katakwar, P., & Akhtar, M. (2019). Cholelithiasis: Causative Factors, Clinical Manifestations And Management. *International Surgery Journal*, 6(6), 2133.<https://doi.org/10.18203/2349-2902.Isj20192380>
- Sermonesi, G., Rampini, A., Convertini, G., Bova, R., Zanini, N., Bertelli, R., Vallicelli, C., Favi, F., Stacchini, G., Faccani, E., Fabbri, N., & Catena, F. (2022). Biliary Sepsis Due To Recurrent Acute Calculus Cholecystitis (Acc) In A High Surgical-Risk Elderly Patient: An Unexpected Complication. *Pathogens*, 11(12), 1423.<https://doi.org/10.3390/Pathogens11121423>
- Singh, B. J., & Kapoor, S. (2018). Role Of Ultrasonography In Diagnosing Acute Cholecystitis And Correlation With Intra-Operative Findings. *International Journal Of Innovative Research In Medical Science*, 3(12).<https://doi.org/10.23958/Ijirms/Vol03-112/484>
- Su, Z., Gong, Y., & Liang, Z. (2020). Prevalence Of Gallstone In Mainland China: A Meta-Analysis Of Cross-Sectional Studies. *Clinics And Research In Hepatology And Gastroenterology*, 44(4), E69-E71.<https://doi.org/10.1016/J.Clinre.2020.04.015>
- Wilkins, T., Agabin, E., Varghese, J., & Talukder, A. (2017). Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, And Biliary Dyskinesia. *Primary Care: Clinics In Office Practice*, 44(4), 575-597.<https://doi.org/10.1016/J.Po.2017.07.002>
- Zamani, F., Sohrabi, M., Alipour, A., Motamed, N., Saeedian, F. S., Pirzad, R., Abedi, K., Maadi, M., Ajdarkosh, H., Hemmasi, G., & Khonsari, M. (2014). Prevalence And Risk Factors Of Cholelithiasis In Amol City, Northern Iran: A Population Based Study. *Archives Of Iranian Medicine*, 17(11), 750-754.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365614>
- Zhang, J., & Ling, X. (2021). Risk Factors And Management Of Primary Choledocholithiasis: A Systematic Review. *Anz Journal Of Surgery*, 91(4), 530-536.<https://doi.org/10.1111/Ans.16211>