



UNIVERSITAS INDONESIA

**GANGGUAN MOTILITAS
KANDUNG EMPEDU
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

**Laporan penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk
mencapai sebutan**

SPEKIALIS – 1

ILMU PENYAKIT DALAM

AGASJTYA WISJNU WARDHANA

3195020025

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta

2001

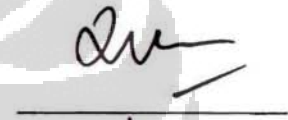
**Penelitian ini dikerjakan di :
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta**

Disetujui oleh :

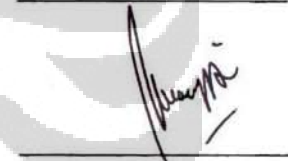
Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Dr.H.Aziz Rani SpPD,KGEH
NIP : 130 422 576



Ketua Program Studi PPDS – 1
Dr.Zubairi Djoerban SpPD,KHOM
NIP : 130 524 202



Ketua Subbagian Hepatologi
Prof.Dr.HM Sjaifoellah Noer SpPD,KGEH
NIP : 130 159 808



Ketua Subbagian Metabolik-Endokrin
Prof.Dr.Slamet Suyono SpPD,KE
NIP : 130 202 881

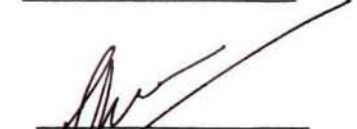


Pembimbing

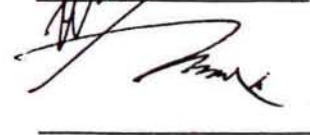
1. Dr. LA Lesmana PhD SpPD KGEH
NIP : 140 053 452



2. DR.Dr.Sarwono Waspadji SpPD KE
NIP : 140 058 827



3. Dr.Unggul Budihusodo SpPD KGEH
NIP : 140 068 368



KATA PENGANTAR

Bismillaahir Rahmaanir Rahim

Alhamdulillah Rabbil'alamien

Penyusunan karya tulis ini sebagai kelengkapan persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSUPN-CM).

Pada kesempatan ini pula perkenankan saya menyampaikan rasa hormat dan kasih setulus-tulusnya kepada berbagai pihak atas bantuan yang selama ini saya terima di dalam menempuh pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM. Rasa hormat dan terima kasih stulus-tulusnya saya sampaikan kepada :

1. Dr. HMS Markum SpPD KGH, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN-CM terdahulu yang telah memberikan kesempatan menerima saya sebagai anak didik untuk menerima bimbingan dan teladannya.
2. Dr. H.A Azis Rani SpPD KGEH, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN-CM saat ini atas kepercayaan serta kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan keahlian di Bidang Penyakit Dalam dan membimbing langsung serta petunjuk yang sangat berharga sejak awal hingga selesainya penelitian ini.
3. Dr. Zubairi Djoerban SpPD KHOM, Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia sebagai pendorong yang memberikan saran dan persetujuan penyelesaian makalah ini.
4. Dr. Dasnan Ismail SpPD,SpJP,KKV, Koordinator Pendidikan S-2 Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN-CM, saya mengucapkan terima kasih atas dorongan dan bimbingannya selama ini.
5. Prof.DR.Dr. Karmel L Tambunan SpPD KHOM, guru besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN-CM, sebagai koordinator penelitian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM beserta Prof.Dr.H.Nurul Akbar SpPD KGEH, Dr.LA Lesmana PhD SpPD KGEH,



- Dr. Soehardjono, saya mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan koreksi penelitian sejak awal hingga akhir.
6. Prof. Dr. HM Sjaifoellah Noer SpPD KGEH, Ketua Subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RSUPN-CM yang telah memberikan kesempatan, dorongan dan bimbingan sehingga penelitian ini selesai.
 7. Prof. Dr. Slamet Suyono SpPD KE, Ketua Subbagian Metabolik - Endokrin Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM yang telah memberikan kesempatan, petunjuk dan bimbingan dalam penyusunan penelitian akhir ini.
 8. Dr. LA Lesmana PhD SpPD KGEH, Staf Subbagian Hepatologi Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan langsung dalam penyusunan penelitian akhir ini sejak awal hingga selesainya penelitian ini.
 9. DR. Dr. Sarwono Waspadji SpPD KE, Staf Subbagian Metabolik - Endokrin Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM yang telah membimbing langsung dan memberikan petunjuk yang sangat berharga sejak awal hingga selesainya penelitian ini.
 10. Dr. Unggul Budihusodo SpPD KGEH, Staf Subbagian Hepatologi Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM yang telah membimbing langsung dan memberikan petunjuk yang sangat berharga sejak awal hingga selesainya penelitian ini.
 11. Dr. Rino A. Gani SpPD KGEH, Staf Subbagian Hepatologi saya mengucapkan terima kasih atas bimbingan, serta bantuan USG untuk pasien penelitian dan petunjuk dalam penyelesaian penelitian ini.
 12. Dr. Shuffrie Effendi SpPD, sebagai pembimbing dan konsultan statistik yang memberikan saran dan petunjuk dalam penyusunan penelitian ini.
 13. Prof. Dr. Dr. Wiguno Prodjosudjadi SpPD KGH, selaku Koordinator Penelitian saat ini di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN-CM atas bimbingan dan petunjuknya guna penyelesaian laporan penelitian akhir ini.
 14. Ketua Subbagian dalam lingkungan Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM beserta staf, atas bimbingan, petunjuk dan nasehat yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Sulaiman, Dr. Indra Marki, Dr. Paulus Simadibrata, Dr. Alkindi Bahar, Dr. Fachrul Razi serta teman – teman anggota band Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM (Dr. Dono Antono SpPD, Dr. Arif Wibowo, Dr. Asnath, Dr. Lugiyanti, Dr. Sally, Dr. Hari H., Dr. Gigih, Dr. Andreas, Dr. Herry K, Dr. Verna) semoga kebersamaan ini akan berlanjut.

16. Paramedis dan non medis di laboratorium Subbagian Hepatologi dan laboratorium Subbagian Metabolik - Endokrin Ilmu Penyakit Dalam FKUI / RSUPN-CM yang telah membantu penelitian ini (khususnya Br. Dace Abdullah, Zr. Lastini, Bp. Akhmad, Bp. Samsudin, Zr. Maria, Bp. Samiadji, Mbak Kartini, Sukaesih serta Tarbiyah).
17. Pasien di lingkungan FKUI / RSUPN-CM, khususnya dengan sukarela mengikuti penelitian ini.
18. Ibunda Hj. Nina Sundari dan ayahanda H.Djoko Supriadi yang telah membesarkan, mengasuh, dan selalu memberikan dorongan semangat serta do'a untuk selalu mengikuti pendidikan yang lebih tinggi, juga istriku Isnindyarti yang tercinta, anak- anakku tersayang Fatimah Rahmatya Gita Isjwara, Nuril Augusta Gian Isjwari serta Fauziah Rahmandanti Gieza Wardhani dan ibunda dan ayahanda mertua (alm/almh) Soedarsini dan Soekajat atas dorongan, do'a restu, pengertian serta kesabaran yang selama ini diberikan. Serta tak lupa untuk adikku Indra Wijaya dan Dyah Widya Swasti beserta iparku Niniel Fitriyanti dan Ari Hidrijantoro terima kasih atas dukunganmu selama ini untuk kakakmu selama menempuh pendidikan Spesialis.

Semoga Allah Subhanahu Wata'ala selalu memberikan rahmat dan pahala yang berlipat ganda atas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya dan senantiasa mengharapnakan nasehat serta bimbingan selanjutnya. Mudah - mudahan makalah akhir ini berguna untuk perkembangan Ilmu Kedokteran di Indonesia

Jakarta, Mei 2001

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Tinjauan Pustaka	3
I.3. Kerangka Konseptual	7
I.4. Pertanyaan Penelitian	7
I.5. Tujuan Penelitian	8
I.6. Hipotesis Penelitian	8
I.7. Manfaat Penelitian	8
BAB II BAHAN DAN CARA KERJA	
II. 1. Desain Penelitian	9
II. 2. Waktu dan Tempat Penelitian	9
II. 3. Populasi dan Sampel	9
II. 4. Kriteria Pemilihan Sampel	10
II. 5. Cara Kerja	10
II. 6. Alur Penelitian	12
II. 6. Batasan Operasional	13
II. 7. Analisis Statistik	14
BAB III HASIL PENELITIAN	15

BAB IV	PEMBAHASAN	18
BAB V	RINGKASAN	20
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	21
	DAFTAR PUSTAKA	22

LAMPIRAN

Lampiran : Tabel Induk

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U. I.

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel 1	Karakteristik Demografi Penyandang DM tipe 2 yang Menjalani Pemeriksaan Motilitas Kandung Empedu.	15
Tabel 2	Motilitas Kandung Empedu Berdasarkan Lama DM	16
Tabel 3	Hubungan Variabel Tak Tergantung Terhadap Kejadian Dismotilitas Kandung Empedu pada Penyandang DM	16
Tabel 4	Hasil Analisis Regresi Logistik Multivariat Faktor yang Berpengaruh pada Dismotilitas Kandung Empedu	17
Tabel 5.	Hasil Perhitungan Model Faktor yang Berpengaruh pada Dismotilitas Kandung Empedu	17

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Cara Pengukuran Volume Kandung Empedu	5
Gambar 2.	Kerangka Konseptual	7
Gambar 3.	Bagan Alur Pasien Penelitian	12

DAFTAR SINGKATAN

CI	: Confidence Interval
DM	: Diabetes Melitus
EKG	: Elektrokardiografi
GD	: Glukosa Darah
HbA1c	: Hemoglobin terglukosilasi
IMT	: Indeks Massa Tubuh
KE	: Kandung Empedu
mg/dL	: miligram per desiliter
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
RSUPN	: Rumah Sakit Umum Pusat Nasional
SGOT	: Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase
SGPT	: Serum Glutamat Piruvat Transaminase
USG	: Ultra sonografi
<	: kurang dari
>	: lebih dari

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U. I.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Batu kandung empedu adalah penyebab yang sering ditemukan pada kesakitan dan kematian atas keluhan abdomen di seluruh dunia serta alasan untuk dirawat di rumah sakit. Di Amerika Serikat untuk mendiagnosis dan pengobatan penyakit kandung empedu / batu kandung empedu menghabiskan dana 5 milyar dollar selama tahun 1987 dan tahun 1990 termasuk 500.000 tindakan kolesistektomi. Sementara sekitar 5.500.000 penduduk Inggris menyanggah batu kandung empedu, dan menyebabkan lebih 50.000 tindakan kolesistektomi pertahun. Faktor risiko yang berkaitan dengan batu kandung empedu kolesterol adalah : usia > 40 tahun, wanita, kegemukan / obesitas, paritas tinggi, etnis / genetik tertentu, hiperlipidemia, diabetes melitus dan gangguan motilitas kandung empedu. Dua pertiga sampai 80 % penyanggah batu empedu umumnya asimtomatik dan yang mendapatkan risiko timbulnya nyeri bilier sebanyak 1-4 % pertahun. Tiga perempat batu kandung empedu yang didapatkan pada populasi di Amerika Serikat adalah bentuk batu kolesterol.¹⁻⁴ Gangguan motilitas kandung empedu merupakan salah satu faktor terjadinya batu kolesterol kandung empedu.^{5,6}

Sebagaimana diketahui batu kandung empedu adalah hal yang sering dijumpai sehari-hari di klinik. Prevalensi penyanggah batu kandung empedu pasien yang berobat di sub bagian Hepatologi Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM tahun 2000 sebanyak 83 orang (6,6%).⁷ Komplikasi batu kandung empedu meliputi kolik bilier, kolesistitis akut, kolesistitis kronik, pankreatitis bilier akut, kolangitis akut, perforasi kandung empedu. Kematian akibat komplikasi pada batu kandung empedu bervariasi meliputi : abses / gangren 25 %, perforasi 30%, pankreatitis 45 %.^{2,3,5}

Pada penyanggah Diabetes melitus terjadi gangguan motilitas kandung empedu sehingga meningkatkan insidens batu kandung empedu 2 sampai 3 kali lipat.⁸ Insidens timbulnya batu kandung empedu sebanyak 30,2% pada penelitian Lieber.⁹ Terjadinya gangguan tersebut menurut kepustakaan mungkin disebabkan oleh neuropati autonom dikenal sebagai *diabetic autonomic gallbladder*.¹⁰ Neuropati merupakan salah satu bentuk

komplikasi kronik akibat penyakit diabetes mellitus selain retinopati dan nefropati.^{11,12} Angka kejadian komplikasi yang sering timbul pada pasien diabetes di lingkungan RSCM adalah neuropati (68,2%), hipertrigliseridemia (42,4%), hiperkolesterolemia (26,9%).¹¹ Sementara A. Bahar (1985) mendapatkan penyandang DM dengan neuropati autonom sebanyak 11,9%.¹³

Sedangkan menurut kepustakaan lain prevalensi neuropati autonom sebagai komplikasi DM bervariasi antara 20-40%.¹⁴ Sementara Turril dkk (1961) melaporkan kolesistitis merupakan komplikasi terbanyak pada kasus kolesistitis penyandang DM dan menurut Fissele (1943) angka kematian selama operasi mencapai 15-20% atau 4-5 kali lebih besar dibandingkan kasus yang terjadi pada bukan penyandang DM.¹⁵ Haffner dkk (1991) melaporkan bahwa di Amerika Serikat diketahui prevalensi penyakit kandung empedu pada penyandang diabetes wanita mencapai 34,2% dan pada pria mencapai 7,2% pada penelitian yang menelusuri hubungan lamanya diabetes, kadar glukosa darah puasa dan jenis terapi yang diberikan.¹⁶ Sesuai yang dikemukakan oleh Yang dkk (1984) prevalensi penyakit kandung empedu meningkat pada penyandang DM tipe 2 akibat komplikasi kronik yang dapat mengenai sistem saluran cerna.¹⁷

Kono dkk (1995) di Jepang dalam penelitian mengenai hubungan antara obesitas, diabetes, latihan, alkohol dan perokok memperkirakan 41 orang yang menjalani kolesistektomi karena kolesistitis akut 31 kasus di antaranya disebabkan oleh batu kandung empedu. Penelitian tersebut melibatkan 2228 laki-laki penyandang DM dengan rentang usia 49-55 tahun.¹⁸

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan gangguan motilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2. Penyandang DM tipe 2 merupakan populasi yang terbanyak ditemukan di lingkungan RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Saat ini belum ada data tentang gambaran motilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 di lingkungan RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, maupun faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap motilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 yang berobat rawat jalan di Poliklinik Metabolik Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Oleh karena itu penting dilakukan penelitian mengenai dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM.

I.2. Tinjauan Pustaka

Mekanisme terjadinya batu kolesterol kandung empedu memerlukan 3 syarat yaitu : supersaturasi kolesterol , pembentukan inti batu , gangguan motilitas kandung empedu. Pada DM terjadinya batu kolesterol kandung empedu yang sering , mungkin karena pada neuropati autonom DM terjadi penurunan kontraktilitas kandung empedu, sehingga menimbulkan pengosongan kandung empedu tidak sempurna.¹⁻³

Proses terjadinya kontraksi kandung empedu dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu persarafan meliputi persarafan intrinsik atau enterik dan persarafan ekstrinsik. Letak saraf intrinsik pada mukosa sedang ekstrinsik pada otot saluran cerna. Persarafan ekstrinsik dibagi menjadi saraf parasimpatis dan simpatis. Saraf parasimpatis berperan menstimulasi kontraksi kandung empedu, sebaliknya saraf simpatis menghambat kontraksi kandung empedu.

Faktor lain yang ikut berperan terjadinya kontraksi kandung empedu adalah : serotonin, insulin, kolesistokinin, gastrin, progesteron dan parakrin (leukotrien dan sitokin).

Produk pencernaan makanan di dalam traktus gastrointestinalis terutama lemak akan merangsang terjadinya pelepasan kolesistokinin pada mukosa duodenum . Kolesistokinin masuk aliran darah menuju kandung empedu dan menstimulasi kontraksi kandung empedu.¹⁹ Kandung empedu mempunyai 2 peran penting yaitu membentuk konsentrat empedu dan menyalurkan empedu menuju duodenum sesudah makanan masuk ke dalam duodenum. Menurut Wheeler(1971) sekitar 10-30 % lumen kandung empedu mampu menyerap cairan empedu tiap jam , sedang saat interprandial 80-90 % cairan empedu yang diproduksi hati memasuki kandung empedu. Fungsi motorik kandung empedu adalah kontraksi dan relaksasi.^{20,21}

Mekanisme terjadinya neuropati autonom pada DM masih belum jelas , tetapi dengan memakai pendekatan teori metabolik terjadinya neuropati autonom pada DM dapat diterangkan. Teori metabolik antara lain menghubungkan hiperglikemia dengan peningkatan glukosa intrasel pada sel saraf , yang menyebabkan peningkatan aktivitas jalur poliol, diikuti oleh penurunan konsentrasi mioinositol, dan menyebabkan penurunan aktivitas Na/K-ATPase sehingga memicu terjadinya antara lain penurunan *nerve conduction velocity*

(*NCV*). *NCV* merupakan kelainan elektrofisiologis yang khas pada neuropati diabetes.²² Teori lain yang banyak dibicarakan dewasa ini ialah teori yang menghubungkan hiperglikemia kronik dengan mikroangiopati melalui proses glikosilasi non enzimatis terhadap protein tertentu dan kemungkinan juga pada DNA sel. Proses ini menghasilkan *Advanced Glycosilation End –Products (AGE)* melalui rangkaian reaksi kimiawi yang lambat dan ireversibel. Sebagai akibat dapat terbentuk *Glycosilated LDL* (*LDL* terglykosilasi) yang bila berikatan dengan kolagen pada membran basalis dapat menyebabkan penebalan membran basalis. *AGE* yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dapat berikatan dengan makrofag, mengakibatkan dilepaskannya *TNF*, *IL-1* dan sitokin lain yang dapat merusak endotel dan mengakibatkan disfungsi vaskular yang mempercepat timbulnya mikro dan makro angiopati.²³ Proses glikasi dapat secara langsung mempengaruhi fungsi enzim dan protein intraseluler penting lainnya. *AGE* dapat berikatan secara spesifik dengan reseptornya baik pada makrofag, sel endotel, sel otot polos dan sel mesangial yang selanjutnya akan menyebabkan perubahan patologi yang akan menghasilkan berbagai komplikasi.²² Sel saraf mengandung protein, mungkin akibat gangguan fungsi enzim menyebabkan perubahan patologi sehingga timbul neuropati.

Penelitian morfologik pada kelainan nervus Vagus memberikan hasil yang bervariasi. Pada percobaan binatang ditemukan diameter akson yang tidak bermielin berkurang dan jumlah serta volume serabut saraf bermielin sangat berkurang. Pada autopsi penderita DM didapatkan kelainan nervus Vagus berupa demielinisasi segmental dan sebagian besar akson bermielin hilang disertai peningkatan jaringan kolagen. Pada jaras simpatik ditemukan kelainan morfologik disertai jumlah sel berkurang pada kolumna intermediolateral medulla spinalis. Kelainan simpatik dan parasimpatik ini mengakibatkan gangguan fungsi yang menimbulkan gejala nyeri abdomen, mual dan muntah.²⁴

Pemeriksaan diagnostik terhadap kelainan motilitas kandung empedu tanpa gejala dilakukan oleh Clarke dkk (1979) yang mengamati pembesaran dan kontraktilitas buruk pada kandung empedu, pada penyandang diabetes disertai neuropati autonom. Pada studi menggunakan ultrasonografi pada gangguan kontraksi kandung empedu yang dilakukan stimulasi didapatkan sering kali adanya pembesaran kandung empedu²⁵

Everson dkk (1980) menggunakan “sum of cylinder” pada pendekatan penilaian volume kandung empedu menggunakan pencitraan sonografi. Sementara Hashimoto dkk

(1999) menilai dan mengukur volume kandung empedu dengan menggunakan ultrasonografi 3 dimensi.²⁶

Rumus yang dipakai adalah sbb :

$$V : \pi/6 \times L \times W \times H$$

Keterangan :

V = volume kandung empedu (cm³)

$\pi/6$ = konstanta = 0,52

L = panjang kandung empedu pada aksis longitudinal terpanjang

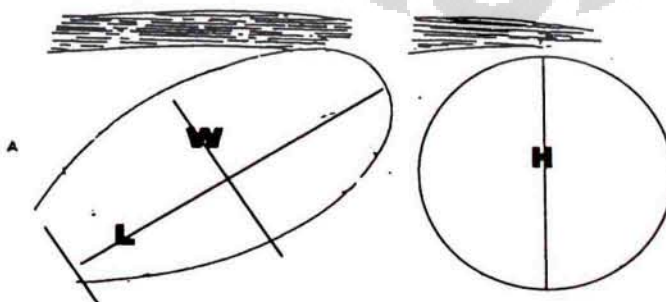
W = lebar kandung empedu terbesar pada aksis longitudinal

H = diameter terbesar pada aksis transversal

Penilaian dismotilitas dilakukan dengan mengukur volume puasa dan volume sesudah pembebanan makanan yang mengandung lemak, dalam hal ini diberikan 2 butir kuning telur ayam.

Rumus fraksi ejeksi adalah sbb :

$$\text{Fraksi ejeksi} : \frac{\text{Volume puasa} - \text{volume post prandial}}{\text{Volume puasa}} \times 100 \%$$

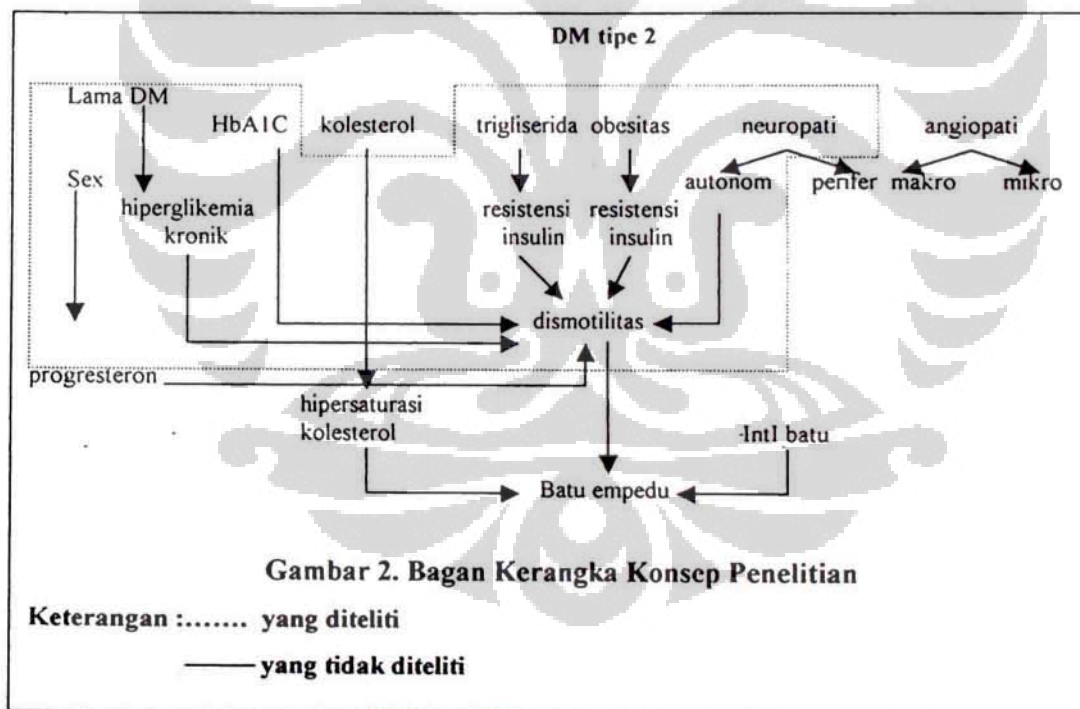


Keterangan : L = panjang, W = Lebar, H = Tinggi

Gambar 1. Cara Pengukuran Volume Kandung Empedu

Pada penatalaksanaan dismotilitas kandung empedu digunakan 2 macam obat yang mempengaruhi motilitas melalui mekanisme stimulasi pelepasan asetilkolin dari akhira saraf menuju reseptor 5 hidroksi triptamin. Obat tersebut adalah golongan prokinetik gastrointestinal yaitu Cisapride.²⁹ Cisapride meningkatkan kemampuan pengosongan kandung empedu postprandial sebesar minimum 19% dibanding tanpa Cisapride sesudah test pembebanan makanan.³⁰ Sedang obat lain bekerja merangsang motilitas kandung empedu melalui pelepasan motilin pada jalur *atropin sensitive* adalah golongan antibiotika makrolid yaitu Eritromisin. Dari hasil penelitian eritromisin menurunkan volume puasa kandung empedu pada diabetes dengan neuropati autonom sebesar 62%, dan pada pasien tanpa neuropati autonom 37 % serta pada orang normal 20%.³¹⁻³³

I.3. Kerangka Konseptual



I.4. Pertanyaan Penelitian

- Apakah benar pada pasien diabetes melitus di RSUPN Cipto Mangunkusumo mengalami gangguan motilitas kandung empedu?
- Apakah benar lamanya diabetes melitus menyebabkan gangguan motilitas kandung empedu ?
- Faktor – faktor risiko apa saja yang berpengaruh pada motilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 yang berobat di poliklinik rawat jalan Metabolik Endokrin RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo?

I.5. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

- Untuk mengetahui adanya gambaran dismotilitas kandung empedu pada penyandang diabetes melitus tipe 2.

Tujuan Khusus

- Menilai faktor risiko yang berpengaruh pada gangguan motilitas kandung empedu meliputi : lama DM, jenis kelamin, kegemukan, kendali gula darah, trigliserida dan neuropati autonom .

I.6. Hipotesis Penelitian

- Pada penyandang diabetes mellitus terdapat gangguan motilitas kandung empedu .
- Faktor risiko yang berpengaruh pada terjadinya gangguan motilitas kandung empedu mencakup lama DM, jenis kelamin, kegemukan, kontrol gula darah, hipertrigliseridemia dan neuropati autonom.

I.7. Manfaat Penelitian

- Tersedianya data penderita DM tipe 2 yang mempunyai risiko tinggi terhadap kemungkinan terjadinya batu kandung empedu.
- Menambah khazanah salah satu aspek penyulit DM tipe 2.
- Dengan mengenali risiko tinggi serta faktor- faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya gangguan motilitas dapat dilakukan tindakan pencegahan melalui penyuluhan serta terapi yang terarah.
- Diharapkan menambah pengetahuan mengenai dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2.
- Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan mengenai manfaat obat golongan prokinetik dalam memperbaiki dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2.

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

II.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah studi potong lintang .

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U . I .

II.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan terhadap pasien DM tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik sub bagian Metabolik Endokrin Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN – CM periode Agustus 2000 s/d Januari 2001 .

II.3. Populasi dan Sampel

Populasi kasus adalah semua pasien DM tipe 2 yang berobat jalan ke poli sub bagian Metabolik Endokrin Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan lamanya DM yaitu kurang dari 5 tahun dan lebih dari 10 tahun. Sampel penelitian adalah semua subyek tersebut di atas yang memenuhi kriteria penerimaan.

Besar sampel untuk penelitian ini berdasarkan rumus setelah dihitung sebagai berikut:

Perkiraan jumlah sampel : memakai rumus sbb

$$n = \left\{ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) SD}{\Delta SD} \right\}^2 \quad SD = \left\{ \frac{Z_{\alpha} \times SD_1 + Z_{\beta} \times SD_2}{\Delta SD} \right\}^2$$

karena SD1 diketahui = 0,4 maka perhitungan n adalah sebagai berikut :

$$n = \left\{ \frac{1,96 \times 0,4 + 0,84 \times 0,6}{0,6 - 0,4} \right\}^2 = \left\{ \frac{0,784 + 0,504}{0,2} \right\}^2 = 38 \text{ pasien}$$

Keterangan :

Z_{α} : 1,96 SD1 : 0,4 Z_{β} : 0,84 SD2 : 0,6

Z_{α} = deviat baku normal α Z_{β} = deviat baku normal β SD = standar deviasi

Hasil perhitungan : SD = 38 (kelompok kasus)

Sehingga total jumlah sampel = 76 orang dengan perincian sebagai berikut :

Kelompok DM < 5 tahun = 38 orang
 Kelompok DM > 10 tahun = 38 orang

II.4. Kriteria Pemilihan

Kriteria penerimaan (inklusi)

- Penyandang DM tipe 2
- Rentang umur 35 – 65 tahun
- Kontrol teratur tiap bulan
- Bersedia diikuti-sertakan dalam penelitian

Kriteria penolakan (eksklusi)

- Sirosis hati
- Riwayat batu kandung empedu
- Riwayat infeksi kandung empedu
- Gagal jantung
- Keganasan
- Gagal ginjal kronik
- Sedang memakai obat-obatan yang mempengaruhi motilitas kandung empedu (gol. Fibrat, Statin, Nifedipin, Cisapride, Eritromisin, Ceftriakson)
- Tidak bersedia diikuti-sertakan dalam penelitian.

II.5. Cara Kerja

II.5.1. Pemeriksaan pendahuluan.

Pada semua pasien sebelum memulai penelitian dilakukan pemeriksaan secara umum mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan neuropati autonom. Data mengenai demografi dicatat seperti umur, jenis kelamin, lama DM, tinggi badan dan berat badan serta penggunaan modalitas terapi (Insulin & OHO).

II.5.2.Pemeriksaan neuropati autonom.

Neuropati autonom parasimpatik diperiksa dengan pemeriksaan EKG dengan membandingkan R-R interval inspirasi dalam dan ekspirasi.^{43,44}

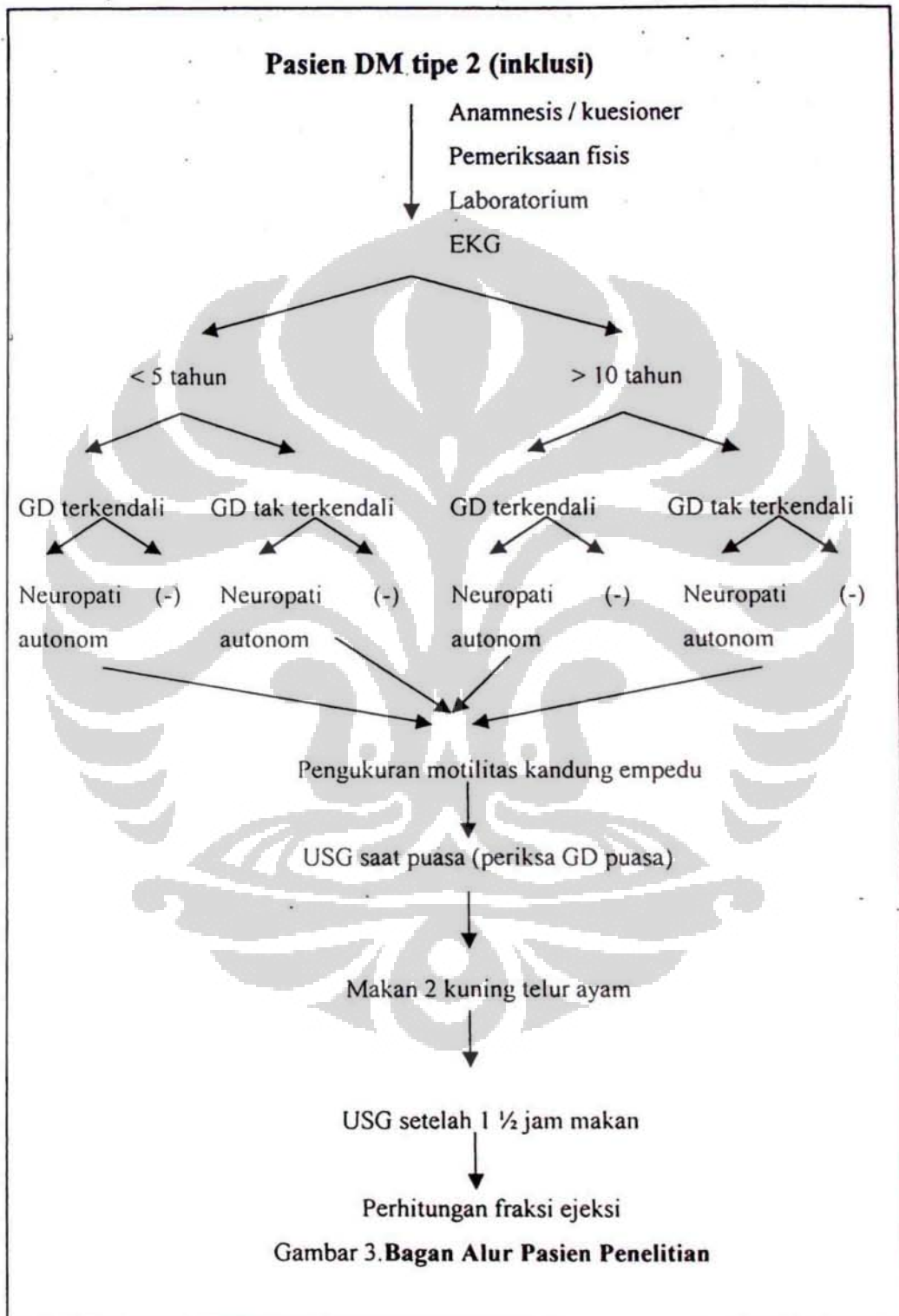
II.5.3.Pemeriksaan laboratorium.

Pada penelitian ini diperiksa kadar glukosa darah puasa, HbA1c, kolesterol total, trigliserida, SGOT, SGPT dan urinalisis. Pemeriksaan kadar glukosa darah dengan menggunakan alat Glukometer ONE TOUCH.(Johnson & Johnson). Sedang pemeriksaan HbA1c di bagian Patologi Klinik dengan memakai metode *micro column test* (dari BIO-RAD).

II.5.4.Pemeriksaan motilitas kandung empedu.

Pasien sebelumnya puasa minimal 8 jam sebelum dilakukan USG, pemeriksaan ini ditujukan untuk menilai motilitas kandung empedu secara non invasif dengan mengukur volume kandung empedu puasa dan setelah 90 menit diberikan pembebanan lemak (2 butir kuning telur ayam). Menggunakan alat USG : ALOKA SSD – 256. *Tranducer* 3,5 MHz.

II.6. Alur Penelitian



II.7. Batasan Operasional

Diabetes melitus. Ditegakkan berdasarkan klinis dan laboratorium (kriteria PERKENDI 1998). DM ditegakkan bila GD puasa > 126 mg/dL dan GD postprandial > 200 mg/dL.

Indeks Massa Tubuh (IMT) = Berat badan (kg)/[Tinggi badan (m)]²
(kriteria PERKENDI 1995)

IMT normal wanita = 18,5 – 23,5 kg/m² Obese > 25 kg/m²

IMT normal pria = 22,5 – 25 kg/m² Obese > 27 kg/m²

Pada penelitian ini masih menggunakan batasan Indeks Massa Tubuh berdasarkan kriteria yang lama berhubung Kriteria WHO-WPRO 2000 batasan Obesitas IMT > 25 kg/m² baru dipublikasikan saat penelitian berjalan.

Neuropati autonom (metode Ewing).

Neuropati autonom parasimpatis bila selisih variasi denyut jantung (R-R interval pada EKG) < 10 x/menit selama inspirasi dan ekspirasi dalam.^{43,44}

Hemoglobin terglikosilasi(HbA1c) (kriteria PERKENDI 1998)

Glukosa darah terkendali baik bila HbA1c 4-6 %

Terkendali sedang bila HbA1c 6-8%

Terkendali buruk bila HbA1c > 8%

Cut off point kendali glukosa darah >7 %.

Lama DM . Sejak diketahui gejala klinis DM yang didapatkan melalui anamnesis pasien.

Kolesterol total. Kadar 150 – 250 mg/dL.(kriteria PERKENDI 1995)

Trigliserida. Kadar 150 – 200 mg/dL.(kriteria PERKENDI 1995)

Cut off point > 200 mg/dL.

Gangguan motilitas (dismotilitas) kandung empedu.

· Bila fraksi ejeksi kandung empedu < 50 % . Dengan menggunakan rumus fraksi ejeksi :

$$\text{Fraksi ejeksi} : \frac{\text{Volume puasa} - \text{volume post prandial}}{\text{Volume puasa}} \times 100 \%$$

II.8. Analisis Statistik

Analisis *bivariat* dipilih untuk menilai kemaknaan tiap variabel sebagai faktor yang berpengaruh serta *analisis regresi logistik multivariat* untuk menilai faktor korelasi yang paling kuat terjadinya gangguan motilitas kandung empedu. Data diolah dengan menggunakan komputer personal memakai program STATA 6.

BAB III

HASIL PENELITIAN

Selama periode Agustus 2000 sampai dengan Januari 2001 telah dilakukan pemeriksaan motilitas kandung empedu terhadap 76 penyandang diabetes mellitus tipe 2 (< 5 tahun dan > 10 tahun) dan pada 22 orang didapatkan neuropati autonom. Karakteristik demografi penyandang DM tipe 2 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Penyandang DM tipe 2 yang Menjalani Pemeriksaan Motilitas Kandung Empedu.

Variabel	DM < 5 Th N = 38	DM > 10 Th N = 38
Umur	54,7 ± 6,4	56,6 ± 4,6
Kelamin		
Laki-laki	14 (36,8%)	12 (31,6%)
Wanita	24 (63,2%)	26 (68,4%)
Pendidikan		
SD	5 (13,2%)	3 (7,9%)
SMP	7 (18,4%)	8 (21,1%)
SMA	21 (55,3%)	18 (47,4%)
PT	5 (13,2%)	9 (23,7%)
Pengobatan dengan		
Insulin	7 (18,4%)	7 (18,4%)
O H O	31 (81,6%)	31 (81,6%)

Dari tabel diatas usia tidak berbeda bermakna , penderita wanita lebih banyak dari laki-laki serta pengobatan terbanyak menggunakan OHO.

III.1. Hubungan antara Variabel dengan Dismotilitas Kandung Empedu .

Dari 76 pasien yang diperiksa (DM<5 tahun, DM>10 tahun), didapatkan 24 pasien dengan dismotilitas kandung empedu dan 52 pasien tanpa dismotilitas kandung empedu. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Motilitas Kandung Empedu Berdasarkan Lama DM

Kelompok	Dismotilitas		OR	95%CI
	Positif	Negatif		
DM< 5th	13 (34,2%)	25 (65,8%)	2,0	0,70-5,5
DM>10th	11 (28,1%)	27 (71,1%)	1,5	0,54-4,4
DM total	24 (31,6%)	52 (68,4%)	1,8	0,69-4,3

Tabel 3. Hubungan Variabel Tak Tergantung dengan Kejadian Dismotilitas Kandung Empedu pada Penyandang DM.

Variabel	Dismotilitas		P
	Positif (N=24)	Negatif (N=52)	
Lama DM			0,622
< 5 tahun	13	25	
>10 tahun	11	27	
Kelamin			0,250
Laki-laki	6	20	
Wanita	18	32	
IMT			0,529
Gemuk	17	19	
Tidak gemuk	7	33	
HbA1c (%)			0,009*
> 7	13	43	
≤ 7	11	9	
Trigliserida (mg/dL)			0,0001*
> 200	12	8	
≤ 200	12	44	
Neuropati autonom			0,0001*
Positif	22	1	
Negatif	2	51	

* Signifikan pada tingkat kepercayaan 95 %.

Dari analisis bivariat tampak ada 3 variabel yang bermakna yaitu : HbA1c , Trigliserida dan Neuropati autonom.

III.2. Hubungan Faktor yang Berpengaruh terhadap Dismotilitas Kandung Empedu.

Dari hasil analisis multivariat tersebut dengan dismotilitas kandung empedu sebagai variabel tergantung dan jenis kelamin, lama DM, IMT, kendali glukosa darah (HbA1c), trigliserida serta neuropati autonom sebagai variabel tak tergantung ditemukan variabel yang berhubungan secara bermakna adalah sebagai berikut : neuropati autonom sebagai penyebab utama, diikuti hipertrigliseridemia dan kendali glukosa darah yang buruk. (lihat tabel 4).

Variabel yang tidak termasuk sebagai faktor yang berpengaruh pada kejadian dismotilitas kandung empedu adalah jenis kelamin, lama DM, IMT.

Tabel 4. Hasil Regresi Logistik Analisis Multivariat stepwise Faktor yang Berpengaruh pada Dismotilitas Kandung Empedu.

Dismotilitas	Odds Ratio	p	[95% Conf. Interval]	
Neuropati autonom	178.2	0.0001	21.6287	1468.199
Trigliserida	13.73085	0.0001	3.599979	52.37148
HbA1c	.1298897	0.007	.0297389	.5673159

Dari hasil perhitungan Odds Ratio tampak urutan dari faktor yang berperan pada dismotilitas kandung empedu.

Tabel 5. Hasil Perhitungan Model Faktor yang Berpengaruh pada Dismotilitas Kandung Empedu.

Variabel	Coefisien	P predictive value
HbA1C	-2.39486	57.3
Trigliserid	2.133868	36.5
HbA1C + Trigliserid	0.294087	89.4
Neuropati autonom	3.09112	95.6

Dari hasil perhitungan model tampak bahwa Neuropati autonom merupakan variabel tak tergantung yang terkuat untuk timbulnya dismotilitas kandung empedu.

BAB IV PEMBAHASAN

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U . I .

Hasil penelitian ini memperlihatkan adanya dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 sebanyak 24 orang (31,57%). Data ini mendukung penelitian di luar negeri bahwa pada penyandang DM dijumpai dismotilitas kandung empedu. Hal ini didukung penelitian Shaw dkk dan Pazzi dkk tentang gangguan motilitas kandung empedu pada penyandang DM. Diduga gangguan motilitas kandung empedu terjadi melalui jalur penurunan respons terhadap kolesistokinin yang beredar serta penurunan jumlah reseptor kolesistokinin pada dinding kandung empedu.^{35,36,37,38,39} Prevalensi dismotilitas pada penelitian ini (24 dari 76 (31,57%)) lebih rendah dari penelitian Haffner dkk.¹⁶ Kemungkinan karena jumlah sampel pada penelitian ini terbatas sehingga mempengaruhi hasil.

Mengenai lama DM pada penelitian ini tidak berpengaruh, kemungkinan disebabkan gejala subyektif yang dirasakan penderita secara anamnesis tidak selalu akurat/tepat untuk menilai keadaan sesungguhnya terhadap lamanya DM. Menurut penelitian di luar negeri lama DM berpengaruh terhadap timbulnya neuropati autonom. Seperti yang dilaporkan oleh Nathan dan Boulton dkk mengenai lama DM pada penyandang DM tipe 2, neuropati autonom timbul pada sebanyak 65% penyandang DM setelah 10 tahun terdiagnosis DM, dan bisa mengenai seluruh sistem pencernaan termasuk kandung empedu.^{40,41}

Untuk faktor risiko lain jenis kelamin tidak berbeda bermakna walaupun kejadian lebih tinggi pada wanita dibanding laki-laki. Hal ini mendukung penelitian Haffner dkk dan Friedman dkk mengenai prevalensi kejadian gangguan empedu yang mendapatkan kejadian dismotilitas kandung empedu lebih sering pada wanita. Secara teoritis pengaruh hormon progesteron dan faktor paritas menyebabkan timbulnya gangguan motilitas kandung empedu.^{16,42}

Pengendalian kadar glukosa darah (HbA1c) yang buruk berpengaruh positif terhadap timbulnya dismotilitas kandung empedu. Penelitian ini tidak bertentangan dengan penelitian yang dilakukan De Boer dkk, yang mendapatkan bahwa hiperglikemi menyebabkan penurunan motilitas kandung empedu melalui penurunan pelepasan kolesistokinin endogen akibat perlambatan pengosongan lambung saat makan, sehingga akan menyebabkan hambatan respons motorik kandung empedu.^{39,41,42,43,44}

Kegemukan pada penelitian ini ternyata tidak berpengaruh bermakna terhadap kejadian dismotilitas kandung empedu. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Shreiner dkk karena kegemukan menyebabkan gangguan pengosongan kandung empedu.^{45,46} Perbedaan ini, ini mungkin karena jumlah sampel yang terbatas atau metode penelitian yang berbeda sehingga tidak menggambarkan angka kejadian sesungguhnya pada populasi DM tipe 2 sehingga perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikan kemaknaannya.

Peningkatan kadar trigliserida pada penelitian ini bermakna terhadap kejadian dismotilitas kandung empedu. Data ini menyokong adanya pengaruh trigliserida terhadap motilitas kandung empedu seperti penelitian oleh Laakso dkk, yang menunjukkan kejadian batu empedu pada kadar trigliserida yang tinggi. Hipertrigliseridemia akan menurunkan pemakaian glukosa dan mempengaruhi kadar insulin plasma.^{25,47,48} Seperti yang diungkapkan oleh Weisbroat bahwa untuk terjadinya kontraksi kandung empedu salah satunya dipengaruhi oleh insulin.¹⁴

Studi ini juga menemukan neuropati autonom merupakan faktor risiko terkuat untuk timbulnya gangguan motilitas kandung empedu. Dan terbukti pada penyandang DM < 5 tahun maupun penyandang DM > 10 tahun ditemukan adanya neuropati autonom. Hal ini sesuai yang dilaporkan oleh Fiorucci dkk. tentang pengaruh neuropati autonom terhadap pengosongan kandung empedu.⁴⁹ Sementara Stone dkk menunjukkan adanya gangguan pengosongan kandung empedu penyandang DM khususnya yang mempunyai neuropati autonom.^{50,51-57} Di Indonesia neuropati autonom pada penyandang DM tipe 2 terjadi makin meningkat prevalensinya memasuki dekade 2.¹³

Dari penelitian ini faktor risiko yang terbukti mempengaruhi timbulnya gangguan motilitas kandung empedu adalah neuropati autonom, pengendalian kadar gula darah yang buruk dan kadar trigliserida darah yang tinggi.

BAB V

RINGKASAN

Gangguan motilitas kandung empedu merupakan salah satu faktor terjadinya batu kolesterol kandung empedu. Pada penyandang DM terjadi gangguan motilitas kandung empedu, sehingga meningkatkan insidens batu kandung empedu 2 sampai 3 kali lipat. Di luar negeri insidens timbulnya batu kandung empedu sebanyak 30,2 %. Kematian akibat komplikasi pada batu kandung empedu berkisar 25 % sampai dengan 45 %. Saat ini belum ada data dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 di RSUPNCM. Serta faktor risiko yang berperan dalam terjadinya dismotilitas KE.

Telah dilakukan penelitian untuk mengukur motilitas kandung empedu terhadap penyandang DM tipe 2 di Poliklinik sub bagian Metabolik Endokrin Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo di Jakarta periode Agustus 2000 sampai Januari 2001. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui kekerapan dismotilitas kandung empedu pada penyandang DM tipe 2 serta mencari faktor risiko yang berperan terhadap terjadinya dismotilitas kandung empedu meliputi: lama DM, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh, Kendali Glukosa Darah (HbA1c), kadar serum Trigliserida dan Neuropati autonom.

Pengukuran motilitas kandung empedu pada penelitian ini menggunakan metode non invasif dengan alat Ultrasonografi. Sebelum diberikan pembebanan lemak dan sesudah pembebanan lemak.

Dari 76 penyandang DM tipe 2 yang diteliti dijumpai 24 kasus (31,6%) dismotilitas kandung empedu, 13 kasus pada penyandang DM < 5 tahun dan 11 kasus dijumpai pada penyandang DM > 10 tahun.

Dalam penelitian ini faktor risiko yang berperan pada dismotilitas kandung empedu adalah adanya : neuropati autonom, pengendalian glukosa darah (HbA1c) yang buruk, kadar trigliserida dalam darah yang tinggi.

Saran : atas dasar ini maka perlu diupayakan pengendalian glukosa darah dan trigliserida darah pada penyandang DM tipe 2 untuk menurunkan risiko timbulnya gangguan motilitas kandung empedu.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

V.1. Simpulan

1. Gangguan motilitas kandung empedu dijumpai pada 31,6 % penyandang DM tipe 2 yang berobat jalan di Poliklinik sub Bagian Metabolik Endokrin FKUI/RSUPNCM.
2. Kendali glukosa darah yang buruk, peningkatan kadar trigliserida dan neuropati autonom merupakan faktor risiko terjadinya gangguan motilitas kandung empedu.
3. Lama DM, jenis kelamin dan IMT tidak terbukti sebagai faktor risiko terjadinya gangguan motilitas kandung empedu.

V.2. Saran

1. Perlu diupayakan pengendalian glukosa darah dan trigliserida darah pada penyandang DM tipe 2 untuk menurunkan risiko timbulnya gangguan motilitas kandung empedu.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan yang menilai pengaruh pemberian obat prokinetik pada penyandang DM tipe 2 yang sudah mengalami gangguan motilitas kandung empedu.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Johnston ED, Kaplan MM. Pathogenesis and Treatment of Gallstones . NEJM 1993 ; 328 : 412 – 21.
2. Beckingham IJ. Gallstone disease . BMJ 2001 ; 322 : 91 – 4.
3. Simon H, Cannistra AS, Etkin JM, Godine EJ, Heller D, Shellito CP et al. Gallstones and Gallbladder Disease. Medscape 1999 . [Http://mywebmd.com/content/dmk/dmk-article-40038](http://mywebmd.com/content/dmk/dmk-article-40038).
4. Ahmad M, Cheung CR, Keefe BE, Ahmed A. Differential Diagnosis of Gallstone Induced Complications. South Med J. 2000 ; 93 : 261 – 64. [Http://www.medscape.com/SMA/SMJ/2000/v93.n03/smj9303.02ahma/smj9303.02.ahma-01.html](http://www.medscape.com/SMA/SMJ/2000/v93.n03/smj9303.02ahma/smj9303.02.ahma-01.html).
5. Lesmana LA. Clinical and biochemical aspects of choledocholithiasis. Disertasi Doktor 1989 : 5-35 Jakarta 1989.
6. Shaw JS, Hajnal F, Lebovitz Y. Gall bladder dysfunction in Diabetes mellitus. Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 490-6.
7. Data hasil USG pasien yang berobat jalan di Poli subbagian Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM tahun 2000.
8. Gitelson S, Schwartz A., Fraenkel M, Chowder I. Gall bladder Dysfunction in Diabetes Mellitus. The Diabetic Neurogenic Gall bladder . Diabetes 1963 ; 12 : 308-12.
9. PB PERKENI. Konsensus pengelolaan diabetes mellitus di Indonesia, Semarang 1998.
10. Suyono S. Diabetes mellitus di Indonesia : masalah dan penanganannya. Dalam kumpulan makalah symposium NIDDM therapy ; challenge from today to the future. 1998 : 1-14 (prosiding). Jakarta 1998.
11. Horowitz M, Maddox A, Harding PE et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in NIDDM. Gastroenterology 1987:1992-9.
12. Waspadji S. Diabetes mellitus, penyakit kronik dan pencegahannya. Dalam buku Penatalaksanaan diabetes mellitus terpadu 1995 : 139-47. Jakarta 1995
13. Bahar A. Neuropati Autonom Diabetik. Diagnosis Dini dan Prevalensinya di Unit Penyakit Dalam RSCM Jakarta. Laporan Penelitian Akhir. Bagian Ilmu Penyakit Dalam 1985.
14. Friedman D.G., Kannel B.W., Dawber R.T. The Epidemiology of Gallbladder Disease : Observations In The Framingham Study . J.chron.Dis. 1966 ; 19 : 273-290.
15. Haffner MS, Diehl KA, Valdez R, Mitchell DB, Hazuda PH, Morales P et al. Clinical gall bladder disease in NIDDM subjects. Relationship to duration of diabetes and severity of glycemia. Diab Care 1993 ; 16 : 1276-84.

16. Yang R, Arem R, Chan L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus pathophysiology and management. *Arch Int Med* 1984 ; 144 : 1251-6.
17. Kono S, Shinci K, Todoroki I, Honjo S, Sakurai Y, Wakabayashi K. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise alcohol use and smoking. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 4 : 372-6.
18. Weisbroat WN. The control of gastrointestinal motility, Up date on gastrointestinal and hepatobiliary disorders. Post graduate course. Asean Pacific Congres of Gastroenterology and 6th Asean Pacific Congress of Digestive Endoscopy. Bangkok Sucha Kuratong (ed) 1992 : 67-91.
19. Simmons Da. Pathogenesis of diabetic neuropathy. Dalam Khan CR, Weir GC. *Joslin's Diabetes mellitus*, 13th ed, Philadelphia : a Waverly company, 1994 : 665-83.
20. May RJ, Goyal RK. Effects of diabetes mellitus on the digestive system. Dalam Khan CR, Weir GC. *Joslin's Diabetes mellitus*, 13th ed, Philadelphia : a Waverly company, 1994 : 921-3.
21. King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. Dalam Khan CR, Weir GC. *Joslin's Diabetes mellitus*, 13th ed, Philadelphia : a Waverly company, 1994 : 639-41.
22. Everson TG, Braverman ZD, Johnson LM, Kern F. A critical evaluation of real time ultrasonographic for the study of gall bladder volume and contraction. *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 40-6
23. Bucceri AM, Brogna A, Ferrara R. Sonographic study of post prandial gall bladder emptying and common bile duct changes in patient with diabetes or cholelithiasis. *Abdom Imaging* 1994 : 19 (5) : 427-9.
24. Meguro T, Shimosegawa T, Kikuchi Y, Koizumi M, Toyota T. effects of cisapride on gall bladder emptying and pancreatic polypeptide and cholecystokinin release in humans. *J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 237-43.
25. Sharma MP, Saraya A, Anand AC, Karmarhar MG. Gall bladder dysmotility in diabetes mellitus on ultrasound study. In *Trop Gastroenterol* 1995 ; 16 : 13-8.
26. Fiorucci S, Bosso R, Scionti L, Disanto S, Annibale B, Fave DG qt al. Neurohumoral control of gall bladder motility in healthy subjects and diabetic patients with or without autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1990 ; 35 : 1089-97.
27. Hashimoto S, Goto H, Hurooka Y, Hoh A, Ishigaro Y, Kojima S et al. An evaluation of three dimensional ultrasonography for the measurement of gall bladder volume. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3492-6.
28. Masclee MAA, Jansen JBMJ, Driessen WMM, Geuskens ML, Lamers CBHW. Effect of truncal vagotomy on cholecystokinin release, gall bladder contraction and gall bladder sensitivity to cholecystokinin in humans. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 1338-44.

29. Mansi C, Sararino V, Vigneri S. Effect of D2 dopamine receptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis : a double blind crossover sludge Aliment pharmacol ther 1995 ; 9 : 186-9.
30. Fiorucci S, Scionti L, Bosso R, Desando A, Bottini P, Marino C et al. Effect of erythromycin on gall bladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high levels of motilin. Dig Dis Sci 1992 ; 37 : 1671-7.
31. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in sclerodema patient. Scand J Gastroenterol 1994 ; 29 : 807-13.
32. Bucci AM, Brogna A, Ferrara R. Sonographic study of post prandial gall bladder emptying and common bile duct changes in patient with diabetes or cholelithiasis. Abdom Imaging 1994 ; 19 (5) : 427-9.
33. Catnach SM, Ballinger AB, Stevens M. Erythromycin induces supra normal gall bladder contraction in diabetic autonomic neuropathy. Gut 1993 ; 34 : 1123-7.
34. Shaw JS, Hajnal F, Lebovitz Y. Gall bladder dysfunction in Diabetes mellitus. Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 490-6.
35. Pazzi R, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A. Review Article : Gall-bladder Motor Function in Diabetes Mellitus . Aliment Pharmacol Ther 2000 ; 14 : 62-65.
36. Giarrigues V, Ponce J, Cano C. Effect of selective and non selective muscarinic blockade on cholecystokinin induced gall bladder emptying in man. Dig Dis Sci 1992 ; 37 : 104-14.
37. Mitsukawa T, Takamura J, Ohga S. Gall bladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 1990 ; 85 : 981-5.
38. De Boer SY, Masclee AM, Lam WF, Schipper J, Jansen BMJ, Lamers C. Hyperglycemia reduces gallbladder emptying and plasma hormone secretion to modified sham feeding and regular feeding. Hepatology 1993 ; 17 : 1022-7.
39. Nathan M.D. Long Term Complications of Diabetes Mellitus . NEJM 1993; 328 : 1676 – 85.
40. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin of North Am 1998 ; 82 : 909-30.
41. Wilson IR, Hurrell MA, Pattinson NRI. The effect of simvastatin and bezafibrate on bile composition and gall bladder emptying in female non insulin dependent diabetic. J Gastroenterol-Hepatol 1994 ; 9 : 447-51.
42. Friedman D.G., Kannel B.W., Dawber R.T. The Epidemiology of Gallbladder Disease : Observations In The Framingham Study . J.chron.Dis. 1966 ; 19 : 290-292.
43. De Boer YS, Masclee AA, Lamers CB. Effect of hyperglycemia on gastrointestinal and gall bladder motility. In Scand J Gastroenterol Suppl 1992 ; 194 : 13-8.

44. Shreiner P.D, Sarva P.R, Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder Function in Diabetic Patients. *J.Nucl. Med* 1989; 27 : 357-360.
45. De Boer, Masclee, Lamers. Effect of hyperglycemia on gastrointestinal and gall bladder motility. *Scand J Gastroenterol* 1992 I; 27 (suppl) 194 : 20-25.
46. Nestel P, Goldrick B. Obesity and cholesterol metabolism. In *Obesity : Changes in lipid metabolism and role of insulin*. Clinics in endocrinology and metabolism. Nestel P (ed). Philadelphia. Lippincot company 1976 ; 5 (2) : 313-33.
47. Nestel P, Goldrick B. Insulin. In *Obesity : Changes in lipid metabolism and role of insulin*. Clinics in endocrinology and metabolism. Nestel P (ed) Philadelphia. Lippincot company 1976 ; 5 (2) : 323-33.
48. Laakso M, Suhonen M, Julkunen R, Pyorala K. Plasma insulin, serum lipids and lipoproteins in gallstone disease in non insulin dependent diabetic subjects : a case control study. *Gut* 1990 ; 31 : 344-47.
49. Ruhl EC, Everhart EJ. Association of diabetes serum insulin and C peptide with gall bladder disease *Hepatology* 2000 ; 31 : 299-303.
50. Stone GB, Gavaler SJ, Belle HS, Shreiner PD, Peleman RR, Sarva PR et al. Impairment of gall bladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1988 ; 85 : 170-6.
51. Diehl KA. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome *Hepatology* 2000 ; 31 : 528-30.
52. Mostyn LRH, Watkins PJ. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1975 ; 3 : 15-7.
53. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac innervation in diabetes. *BMJ* 1973 ; 4 : 384-6.
54. De Boer YS, Masclee AA, Lamers CB. Effect of hyperglycemia on gastrointestinal and gall bladder motility. In *Scand J Gastroenterol Suppl* 1992 ; 194 : 13-8.
55. Jonderko K, Nowak A, Jonderko KA. Effect of nifedipine on interdigestive gall bladder volume and post prandial gall bladder emptying in man. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 807-40.
56. Fiorucci S, Bosso R, Marelli A. Duodenal osmolality drives gall bladder emptying in humans. *Dig Dis Sci* 1990 ; 35 : 698-704.
57. Hahm JS, Park JY, Park KG. Gall bladder motility in diabetes mellitus real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 2391-4.

TABEL INDUK PENELITIAN GAMBARAN MOTILITAS KANDUNG EMPEDU PADA PENYANDANG DM Tipe 2																				
No	Nama	Sex	Umur	Penddkan	Grup	Lama DM	TB	BB	IMT	GDP	GDPP	HbA1c	Kol Total	TG	N autonom	Vol Puasa	Vol PP	FE	OAD	Insulin
1	Tn.Fatulloh	1	45	4	1	3	165	68	25.0	123	179	6.2	138	102	0	23.64	6.15	73.98	0	1
2	Ny.Hanjar	0	50	3	1	3	155	72	30.0	179	201	8.2	168	142	0	23.76	2.58	89.14	1	0
3	Tn.Basuki	1	50	3	1	4	154	43	18.1	148	184	4.6	163	98	0	14.33	6.61	53.18	1	0
4	Tn.Bambang P	1	47	4	1	3	158	54	21.6	110	132	6.1	186	113	0	5.53	1.09	80.28	1	0
5	Tn.Azis A	1	46	4	1	2	160	58	22.7	158	231	7.7	192	131	0	15.16	5.11	66.29	1	0
6	Ny.Paulina N	0	54	3	1	3	165	71	26.1	184	248	8.4	158	124	0	23.36	7.27	68.87	1	0
7	Tn.Uzman	1	60	3	1	4	160	58	22.7	132	197	8	148	101	0	21.56	6.54	69.66	1	0
8	Tn.M Soeid	1	62	3	1	4	162	71	27.5	197	284	8.6	288	295	1	10.85	23.58	-117.33	1	0
9	Ny.Wasih	0	40	4	1	4	158	48	19.2	101	130	6.1	163	168	0	25.79	8.74	66.11	1	0
10	Ny.Elsih	0	58	3	1	4	152	58	25.1	123	179	6.4	198	121	0	14.41	3.52	75.57	1	0
11	Ny.Siti Amlnah	0	65	2	1	4	154	59	24.9	148	184	6.5	155	112	0	15.74	4.71	70.07	1	0
12	Ny.Zunaimar	0	58	2	1	4	162	56	21.3	123	179	6.1	138	102	0	17.74	3.51	80.27	1	0
13	Tn.Toto	1	60	3	1	4	166	58	21.0	179	201	6.2	188	142	0	17.03	3.74	78.03	1	0
14	Ny.Tintin	0	56	3	1	4	152	62	26.8	148	184	5.2	163	208	1	6.96	4.38	37.06	0	1
15	Nn.Hartati	0	46	3	1	3	160	68	26.6	110	132	5.4	198	288	0	22.36	7.48	66.54	1	0
16	Zr.Edoh Ukidah	0	61	3	1	4	160	70	27.3	116	138	5.9	167	158	1	6.31	5.32	15.68	1	0
17	Ny.Sri Wulan	0	64	1	1	4	158	56	22.4	131	163	10.5	192	131	0	24.34	8.65	64.46	1	0
18	Zr.Suwensih	0	52	3	1	3	158	58	23.2	113	168	7.7	158	124	0	17.08	5.72	66.51	1	0
19	Tn.Asmat	1	50	2	1	3	160	72	28.0	183	268	8.4	148	101	1	40.02	29.02	27.48	1	0
20	Ny.Asma Murni	0	46	2	1	4	156	62	25.5	141	168	8	280	296	1	8.42	7.16	15	0	1
21	Ny.Lili T	0	51	3	1	4	153	60	25.6	135	183	6.1	190	211	1	15.91	10.07	36.7	1	0
22	Ny.Sofiah	0	58	2	1	4	158	68	27.2	148	184	6.6	156	204	0	28.22	7.63	72.93	1	0
23	Tn.Alo Yance	1	56	4	1	4	165	68	25.0	150	170	5.1	138	102	0	8.73	3.08	64.65	1	0
24	Ny.Ana Delima	0	63	3	1	3.5	155	62	25.8	107	150	6.2	288	295	1	13.18	9.75	26.02	0	1
25	Ny.Rohati	0	58	2	1	4	153	64	27.3	143	160	8.4	162	208	1	15.07	10.77	28.53	1	0
26	Ny.Sudaryatun	0	47	1	1	4	158	62	24.8	126	152	6.8	180	132	0	18.95	13.97	26.27	1	0
27	Ir.Ny.Haeni P.	0	48	4	1	4	158	68	27.2	188	262	8.2	183	268	1	26.39	23.64	10.42	1	0
28	Tn.Bustanul	1	62	3	1	4.5	160	66	25.8	128	168	7.2	194	151	1	14.03	7.96	43.26	1	0
29	Ny.Juriah	0	54	2	1	4	156	58	23.8	134	160	6.2	138	102	1	7.57	7.11	6.07	0	1
30	Ny.Yublina	0	57	3	1	4	154	68	28.7	140	172	6.1	141	228	1	38.07	29.64	22.14	1	0
31	Ny.Nilina SH	0	56	4	1	4	160	58	22.7	108	126	4.6	149	151	0	17.11	4.81	71.92	1	0
32	Tn.H.Sukarya	1	65	4	1	4	162	72	27.4	105	129	5.8	180	285	0	31.45	14.63	53.48	1	0
33	Dra.Kartini	0	57	4	1	4	156	55	22.6	102	128	5.6	228	141	0	19.94	3.24	83.75	1	0
34	Tn.Karmadi	1	48	3	1	4	158	48	19.2	111	134	5.8	151	140	0	8.18	3.22	60.63	0	1
35	Tn.Ibun	1	52	2	1	2	158	54	21.6	104	122	5.6	163	104	0	7.63	3.41	55.43	1	0
36	Tn.Budiarto	1	56	3	1	4	160	62	24.2	101	120	5.4	172	88	0	23.37	5.57	76.16	1	0
37	Ny.Indriyani	0	59	3	1	3	154	55	23.2	124	148	6.4	158	72	0	11.08	4.49	59.47	1	0
38	Ny.Rohanah	0	61	1	1	4	157	53	21.5	131	152	6.3	162	65	0	9.14	2.05	77.49	0	1
39	Ny.Yusrah	0	58	3	2	12	158	54	21.6	86	105	5.4	138	116	0	46.24	21.84	52.77	1	0
40	Tn.Ahmad M	1	62	3	2	14	160	64	25.0	142	201	8.5	163	131	0	16.67	5.31	68.2	1	0
41	Tn.Suwarno	1	64	3	2	20	158	57	22.8	108	128	5.3	186	113	0	37.39	8.16	78.17	1	0

42	Tn.Sastra P	1	57	3	2	15	160	62	24.2	128	241	6.5	311	138	0	8.96	4.24	52.67	1	0
43	Drs.Paniman	1	58	4	2	14	158	56	22.4	140	242	6.8	259	192	1	11.93	18.6	-55.91	1	0
44	Tn.Bambang L	1	58	3	2	16	164	75	28.0	180	211	8.4	268	183	1	16.74	10.58	36.79	1	0
45	Ny.St Rosmi	0	52	3	2	11	156	74	30.4	162	216	6.4	288	295	0	7.46	3.87	48.12	1	0
46	Ny.Djuriah	0	53	2	2	11	153	56	23.9	150	181	8.6	135	105	0	14.01	1.21	91.42	0	1
47	Ny.St Hamzah	0	57	2	2	16	162	64	24.4	108	142	6.3	155	135	0	14.01	3.71	73.5	1	0
48	Ny.Mujinem	0	49	2	2	11	155	56	23.3	104	126	5.5	168	114	0	9.56	2.75	71.27	1	0
49	Drs.Alfian	1	56	4	2	12	158	61	24.4	148	208	6.6	141	168	0	14.62	1.87	87.19	1	0
50	Ny.Malzar	0	54	2	2	12	157	56	22.7	183	208	8.6	186	113	1	22.42	11.61	48.21	1	0
51	Ny.Siti Aminah	0	63	1	2	15	155	56	23.3	140	172	6.5	163	168	0	14.81	3.29	77.78	0	1
52	Ny.Antarusmi	0	52	2	2	11	158	54	21.6	139	201	7.4	198	121	1	11.45	5.81	49.25	1	0
53	Ir.Woersito	1	65	4	2	23	170	64	22.1	123	182	5.3	280	292	1	9.17	8.58	6.5	1	0
54	Ny.Titi H	0	56	2	2	20	156	55	22.6	148	175	5.8	148	181	1	5.56	3.36	39.56	1	0
55	Ny.Simamora	0	50	3	2	12	157	56	22.7	208	262	10.4	155	112	1	20.21	24.01	-0.18	1	0
56	Tn.Marsum	1	60	3	2	21	158	60	24.0	110	136	5.4	148	101	0	15.13	3.41	77.52	1	0
57	Ny.Ani	0	56	2	2	15	150	54	24.0	108	140	5.8	180	115	0	21.53	2.67	87.59	1	0
58	Ny.Efrida	0	55	2	2	15	154	57	24.0	106	128	4.5	155	280	1	8.49	5.11	39.92	0	1
59	Ny.Surtini	0	55	2	2	13	160	58	22.7	90	114	5.8	158	124	0	24.71	8.61	65.14	1	0
60	Ny.Syamsiah	0	55	3	2	12	158	58	23.2	93	124	5.5	168	142	0	8.91	2.56	71.23	1	0
61	Ny.Didi	0	60	1	2	18	160	62	24.2	133	196	6.8	174	139	0	29.91	9.23	69.13	1	0
62	Tn.M Dolah	1	58	2	2	15	160	58	22.7	90	115	5.4	228	141	0	17.34	2.07	88.06	1	0
63	Tn.Mustapha	1	64	4	2	22	162	62	23.6	93	124	5.8	203	82	0	11.44	2.94	74.56	1	0
64	Ny.Rukmini	0	62	2	2	18	164	66	24.5	107	133	5.3	180	146	0	15.72	4.54	71.15	0	1
65	Ny.Rukiah	0	55	2	2	12	158	55	22.0	108	130	5.6	293	127	0	11.01	3.19	71	1	0
66	Zr.Zakiah	0	48	3	2	11	158	60	24.0	130	212	6.8	271	105	0	13.48	4.81	64.39	1	0
67	Tn.Sukirman	1	56	3	2	13	163	65	24.5	151	211	6.4	175	120	0	25.74	7.56	70.82	1	0
68	Ny.Ratna	0	48	3	2	11	156	58	23.8	131	241	6.3	183	85	0	15.14	2.18	85.57	0	1
69	Tn.MGPMaribun	1	57	2	2	14	160	69	27.0	97	128	5.5	180	146	0	22.11	7.19	67.48	1	0
70	Ny.Djoko S	0	63	1	2	15	155	53	22.1	140	281	6.6	223	136	0	21.61	7.91	63.42	1	0
71	Ny.Ani S	0	62	3	2	18	158	60	24.0	158	266	8.4	166	208	1	21.97	9.57	56.44	1	0
72	Ny.Nancy	0	55	3	2	12	158	70	28.0	274	441	8.4	288	260	1	15.83	8.45	46.62	1	0
73	Ny.Julaeha	0	59	3	2	17	156	68	27.9	169	241	6.8	271	105	1	6.43	5.19	19.28	1	0
74	Ny.Sanur	0	52	3	2	15	161	62	23.9	152	162	6.4	174	134	0	15.92	3.79	76.19	1	0
75	Ny.Sagala	0	54	3	2	11	158	60	24.0	184	214	6.3	203	82	0	31.44	8.43	73.18	0	1
76	Ny.Teti	0	51	3	2	11	158	60	24.0	104	126	5.5	322	171	0	14.62	1.87	87.18	0	1