

## PERAN *URSODEOXYCHOLIC ACID* (UDCA) DALAM PENGELOLAAN PENYAKIT BATU EMPEDU

Rochima Ridha Hidayah<sup>1\*</sup>, Triyanta Yuli Pramana<sup>2</sup>

Universitas Sebelas Maret Surakarta<sup>1,2</sup>

\*Corresponding Author : rochimaridha@gmail.com

### ABSTRAK

Penyakit batu empedu adalah salah satu gangguan saluran cerna yang paling umum dan berisiko tinggi. Batu empedu kolesterol menyumbang 80%-90% dari semua batu empedu di negara-negara Eropa dan Amerika, sedangkan batu empedu pigmen lebih banyak dilaporkan di negara-negara Asia. Pengobatan hanya diperlukan untuk pasien yang bergejala atau pasien berisiko tinggi dengan komplikasi lain yang berhubungan dengan batu empedu. Penanganan konservatif dapat digunakan pada kasus-kasus di mana pasien tidak dapat mentoleransi pembedahan atau memilih untuk tidak menjalani pembedahan, termasuk pemberian UDCA atau drainase batu melalui kolesistostomi perkutan. UDCA memainkan peran penting dalam penanganan penyakit batu empedu, terutama untuk batu empedu berbasis kolesterol. UDCA diberikan secara oral dengan dosis 8-10 mg/kg berat badan per hari dalam dua atau tiga dosis terbagi. Pengobatan biasanya bersifat jangka panjang dan memerlukan evaluasi rutin menggunakan ultrasound setiap enam bulan untuk memantau respons pengobatan. Pemantauan jangka panjang juga diperlukan untuk mengamati potensi efek samping, seperti gangguan pencernaan atau reaksi alergi, serta untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang. Jika terapi UDCA terbukti tidak efektif, alternatif lain seperti kolesistektomi atau litotripsi harus dipertimbangkan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler dan genetik yang memengaruhi respons terhadap UDCA, terutama dalam memahami variabilitas individu dan bagaimana faktor genetik dapat memprediksi keberhasilan pengobatan.

**Kata kunci** : *cutaneous cholecystostomy, gallstone disease, gallstone treatment, lithotripsy, ursodeoxycholic acid*

### ABSTRACT

Gallstone disease is one of the most common and high-risk gastrointestinal disorders. Cholesterol gallstones account for 80%–90% of all gallstones in European and American countries, whereas pigment gallstones are predominantly reported in Asian countries. Treatment is only required for symptomatic patients or high-risk patients with other complications related to gallstones. Conservative management can be used in cases where patients cannot tolerate surgery or choose not to undergo surgery, including the administration of UDCA or stone drainage through percutaneous cholecystostomy. UDCA plays a significant role in the management of gallstone disease, particularly for cholesterol-based gallstones. UDCA is administered orally at a dose of 8–10 mg/kg body weight per day in two or three divided doses. Treatment is usually long-term and requires regular evaluation using ultrasound every six months to monitor treatment response. Long-term monitoring is also necessary to observe potential side effects, such as digestive disturbances or allergic reactions, as well as to ensure patient adherence to prolonged therapy. If UDCA therapy proves ineffective, alternatives such as cholecystectomy or lithotripsy should be considered. Further research is needed to explore the molecular and genetic mechanisms influencing the response to UDCA, particularly in understanding individual variability and how genetic factors can predict treatment success.

**Keywords** : *gallstone disease, gallstone treatment, ursodeoxycholic acid, cutaneous cholecystostomy, lithotripsy*

### PENDAHULUAN

Penyakit batu empedu adalah salah satu penyakit gastrointestinal yang paling umum dan berisiko tinggi. Prevalensi globalnya bervariasi menurut wilayah geografis dan etnis. Di negara

maju seperti Amerika Serikat dan Eropa, sekitar 10%-15% populasi memiliki batu empedu. Sebaliknya, di Asia, prevalensinya sekitar 10%, sedangkan di Timur Tengah antara 4%-12%. Batu empedu adalah endapan yang terbentuk di kantong empedu, sering kali disebabkan oleh kelebihan kolesterol atau bilirubin (Rizky et al., 2024). Gejalanya meliputi nyeri perut mendadak, mual, dan muntah, dan pengobatannya bisa meliputi perubahan diet atau prosedur medis. Hati memproduksi cairan empedu yang diperlukan untuk proses pencernaan. Cairan ini kemudian akan disimpan dalam kantung empedu. Normalnya, kantung empedu akan berkontraksi untuk mengeluarkan cairan empedu ke dalam usus, saat diperlukan dalam proses pencernaan. Namun, ketika kantung empedu terganggu dan proses pengosongannya terhambat, sisa cairan empedu di dalamnya akan jadi lebih pekat dan mengeras, hingga akhirnya membentuk batu empedu (Amri, 2017).

Jenis Batu Empedu Berdasarkan komposisi, yaitu Batu Kolesterol, Paling umum (sekitar 80% kasus di negara Barat, dan cukup sering juga di Asia) (Nabu, 2019). Terbentuk dari kolesterol yang mengendap di empedu. Ciri-cirinya biasanya berwarna kuning kehijauan, lunak, dan berukuran besar. Faktor risiko, Obesitas, Diet tinggi lemak dan Kolesterol dan Wanita, terutama yang sedang hamil atau menggunakan pil KB. Selanjutnya Batu Pigmen, terbentuk dari bilirubin (zat yang dihasilkan dari pemecahan sel darah merah), di bagian dua, pertama Batu Pigmen Hitam, Umum pada pasien dengan penyakit hati kronis, sirosis, anemia hemolitik. Keras dan rapuh, berwarna hitam. Sering ditemukan di kantong encer. Kedua, Batu Pigmen Cokelat, umumnya terjadi di kantong empedu, bukan di kantong empedu. Terbentuk karena infeksi saluran air kencing atau gangguan saluran air kencing. Biasanya lebih lembut dan berminyak. Ketiga, Batu Campuran, Kombinasi Kolesterol, Kalsium, Bilirubin, dan Garam Empedu. Sering ditemukan di daerah Asia, termasuk Indonesia. Penyebabnya bisa karena infeksi atau perubahan komposisinya.

Jenis Berdasarkan Lokasi Batu, pertama Kolelitiasis, batu terdapat di dalam kantong emping. Bisa tidak bergejala (silent stone) atau menyebabkan nyeri setelah makan menggigil. Kedua Koledokolitiasis, Batu terdapat di saluran empedu utama (duktus koledokus). Lebih berisiko menimbulkan komplikasi berat seperti: Ikterus (kuning), Kolangitis (infeksi saluran empedu) dan Pankreatitis (radang pankreas). Ketiga, Hepatolitiasis (Batu Intrahepatik). Batu terdapat di saluran empedu dalam hati. Lebih jarang, sering dikaitkan dengan infeksi parasit (seperti di beberapa daerah Asia). Penyakit yang berhubungan dengan batu empedu mengacu pada kasus yang disebabkan oleh adanya batu empedu yang asimtomatik dan simtomatik di kantong empedu yang menunjukkan gejala dan/atau komplikasi yang serupa. Kebanyakan orang dengan batu empedu tidak bergejala dan didiagnosis secara tidak sengaja saat memeriksa masalah lain. Hanya pada sejumlah kecil orang dengan batu empedu, batu yang ada mengiritasi kantong empedu atau menyumbat sebagian sistem bilier, dan ini dapat disertai dengan faktor prediktif yang membantu mengkategorikan pasien ke dalam kategori tinggi, gejala seperti nyeri, infeksi, dan peradangan. Jika tidak diobati, batu empedu dapat menyebabkan komplikasi yang lebih serius dan dalam beberapa kasus dapat mengancam jiwa (Akmal et al., 2022; Sebgatollahi et al., 2023).

Penyakit batu empedu (kolelitiasis) memang sering kali tidak menimbulkan gejala, tapi kalau sudah menimbulkan keluhan atau komplikasi, bisa jadi berbahaya (Syalfina et al., 2019). Seperti peradangan Kantong Empedu (Kolesistitis Akut). Terjadi saat batu menyumbat saluran kendati dari kantong keling. Bisa menyebabkan Nyeri tajam di perut kanan atas, Demam dan membungkuk, dan Mual dan muntah. Jika tidak terselesaikan, bisa menyebabkan kantong pecah (ruptur), yang sangat berbahaya. Infeksi Saluran Empedu (Kolangitis). Infeksi serius akibat sumbatan batu di saluran empedu. Gejalanya demam tinggi, nyeri perut, kulit dan mata kuning (ikterus). Dapat menyebabkan sepsis, yaitu infeksi berat yang menyebar ke seluruh tubuh dan mengancam nyawa. Pankreatitis (Radang Pankreas). Batu bisa menyumbat saluran pankreas dan memicu peradangan. Gejalanya nyeri hebat di perut atas yang bisa menjalar ke

pungung, mual, muntah. Pankreatitis akut bisa berakhir pada kegagalan organ jika tidak segera ditangani. Penyumbatan Usus (Ileus Bilier) Jarang, tapi bisa terjadi jika batu empedu berangkat dan menyumbat usus halus. Menyebabkan nyeri, muntah, dan perut kembung parah. Kanker Kantong Empedu, Risiko meningkat pada orang dengan batu empedu yang dibiarkan bertahun-tahun. Gejalanya sering tidak muncul sampai stadium lanjut. Penyakit kuning (Penyakit Kuning), jika batu menyumbat saluran empedu, bisa terjadi penumpukan bilirubin. Gejalanya kulit dan mata menguning, urine berwarna gelap, feses pucat.

Tidak diperlukan pengobatan untuk sebagian besar pasien asimtomatik dengan batu empedu dan pengobatan diperlukan untuk pasien simtomatik atau berisiko tinggi dengan masalah lain dengan batu empedu. Namun pengobatan nonsurgical dapat digunakan dalam kasus di mana orang tersebut tidak dapat mentoleransi operasi atau tidak ingin menjalani operasi. Modalitas terapi nonbedah meliputi pemberian *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA) pada batu empedu atau *drainase* batu melalui kolesistostomi kutan (Akmal et al., 2022; Cianci & Restini, 2021). Ini menarik karena kebanyakan penanganan batu empedu biasanya lewat operasi (kolesistektomi). UDCA ini menjadi topik hangat dalam penelitian karena efektif, aman, dan memiliki potensi besar untuk jadi solusi non-bedah, namun tetap banyak ruang untuk penelitian lanjutan, termasuk pemilihan pasien yang tepat dan skema terapi optimal.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran asam ursodeoxycholic (UDCA) dalam penanganan penyakit batu empedu.

## METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif untuk memahami mengenai penggunaan UDCA dalam penanganan batu empedu. Sampel penelitian adalah pasien yang didiagnosis dengan batu empedu dan telah menerima pengobatan dengan UDCA. Teknik pengambilan sampel melalui pencarian sistematis database menggunakan database akademik seperti PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar untuk mencari artikel yang relevan. Analisis data yang digunakan analisis yaitu kontekstualisasi naratif yang menempatkan temuan dalam konteks yang lebih luas, seperti literatur yang ada tentang UDCA dan pengobatan batu empedu, untuk memberikan pemahaman yang lebih dalam.

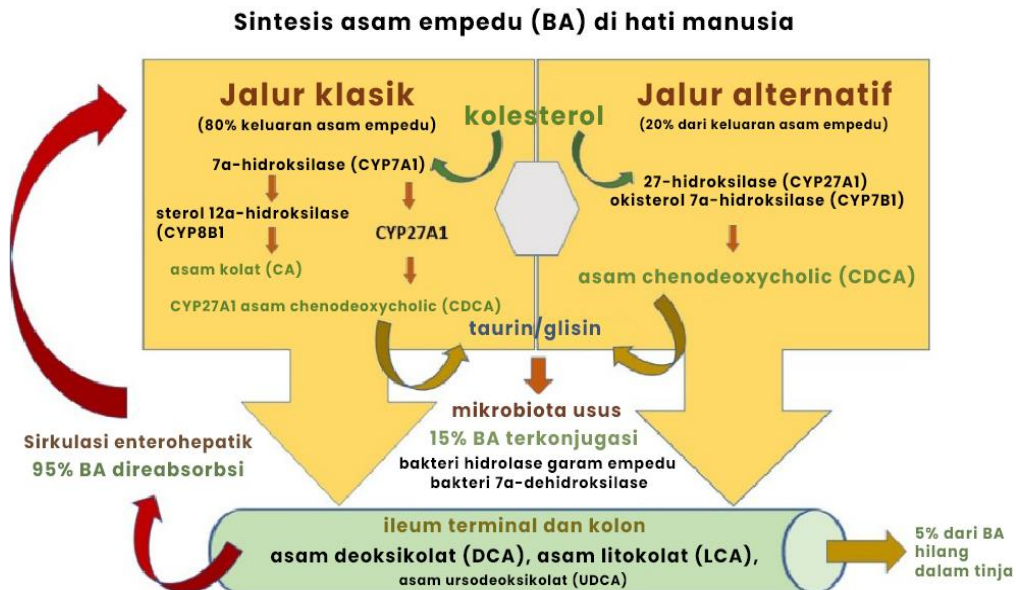
## HASIL

Komponen utama zat terlarut dalam empedu berdasarkan persentase mol meliputi asam empedu (80%), fosfolipid (lesitin, sefalin, dan sfingomielin) (16%), serta kolesterol tidak teresterifikasi (4,0%). Sekresi empedu hepatic basal harian total sekitar 500–600 mL (Hall, 2019; Schlegel et al., 2022). Produksi empedu dimulai dengan sekresi awal asam empedu oleh hepatosit, kemudian mengalir melalui cabang utama bilier hingga mencapai duktus biliaris utama. Ada dua jalur yang terlibat dalam proses ini: jalur klasik dan alternatif Jalur klasik sintesis mencakup sekitar 75% dari asam empedu dan dikatalisis oleh kolesterol *7 $\alpha$ -hidroksilase* (CYP7A1), yang menghasilkan asam kolat dan CDCA. Jalur alternatif dikaitkan dengan aktivitas *sterol 27-hidroksilase mitokondria* (CYP27A1) dan menghasilkan produksi CDCA (Kasztelan-Szczerbinska et al., 2023; Schlegel et al., 2022).

### Sintesis Asam Empedu di Hati Manusia

Batu empedu dibagi menjadi dua kategori berdasarkan unsur penyusunnya: kolesterol (kuning) dan batu empedu pigmen (hitam dan cokelat). Batu empedu kolesterol mencakup 80%–90% dari semua batu empedu di negara-negara Eropa dan Amerika, sedangkan batu empedu pigmen sebagian besar dilaporkan di negara-negara Asia (Greenberger et al., 2022; Sebghatollahi et al., 2023). Empat puluh (tahun usia) (*Forty*), perempuan (*Female*), gemuk

(*Fat*), berkulit cerah (*Fair*), dan subur (*Fertile*) yang dikenal sebagai “5 Fs” menjadi faktor risiko yang kuat terjadinya penyakit batu empedu (Greenberger et al., 2022; Lesmana, 2024; Sebghatollahi et al., 2023).



Gambar 1. Sintesis Asam Empedu di Hati Manusia

Batu empedu kolesterol membentuk mayoritas batu empedu. Tiga faktor utama yang berperan dalam patogenesis batu kolesterol, yaitu:

### Hipersaturasi Kolesterol di Dalam Kandung Empedu

Supersaturasi ini dapat terjadi karena peningkatan kolesterol dalam empedu, penurunan asam empedu, atau penurunan fosfolipid yang berfungsi untuk melarutkan kolesterol. Kolesterol yang tidak larut ini akan mulai mengendap dan membentuk kristal yang berkembang menjadi batu empedu (Greenberger et al., 2022; Kasztelan-Szczerbinska et al., 2023).

### Percepatan Proses Kristalisasi Kolesterol

Kolesterol yang terlarut dalam empedu dapat membentuk kristal jika ada kelebihan kolesterol atau ketidakseimbangan komponen empedu lainnya. Kristalisasi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk komposisi empedu, kecepatan pengosongan kandung empedu, serta faktor hormonal dan genetik (Greenberger et al., 2022; Kasztelan-Szczerbinska et al., 2023).

### Gangguan Motilitas Kandung Empedu dan Usus

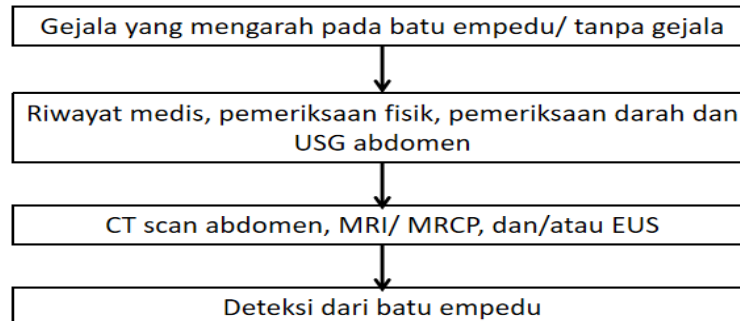
Pengosongan kandung empedu yang tidak efisien atau terhambat juga dapat berkontribusi pada pembentukan batu empedu. Gangguan motilitas ini dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, seperti resistensi insulin, obesitas, atau masalah neurologis (E et al., 2021; Silbernagl & Lang, 2011). Patogenesis batu pigmen melibatkan berbagai faktor, termasuk infeksi saluran empedu, stasis empedu, malnutrisi, serta pengaruh diet. Peningkatan aktivitas enzim  $\beta$ -glucuronidase, bakteri, dan hormon endogen berperan penting dalam pembentukan batu pigmen pada pasien di negara-negara Timur (E et al., 2021; Silbernagl & Lang, 2011). Kasus penderita batu empedu yang asimtomatik dan tanpa komplikasi diperkirakan berkisar antara 60 sampai 80% dari keseluruhan kasus. Risiko untuk menjadi bergejala meningkat 1-3% setiap tahunnya. Kolik bilier merupakan nyeri tajam dan konstan yang berlangsung lebih dari 15 menit dengan interval tidak teratur di kuadran kanan atas atau epigastrium. Nyeri ini dapat menjalar ke skapula ipsilateral yang disebut tanda *Collin*. Gejala lain dapat berupa nyeri



punggung, mual, muntah, dispepsia, diaforesis, dan perut kembung (Dueñas, 2023; Fujita et al., 2023).

Diagnosis batu empedu dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

### Flowchart Untuk Diagnosis Batu Saluran Empedu



Gambar 2. Flowchart Untuk Diagnosis Batu Saluran Empedu

Penyakit batu empedu dapat didiagnosis dengan pemeriksaan *ultrasonografi* (USG) transkutan dengan sensitivitas 95% dan spesifitas 100%. Menurut *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pada pasien yang diduga menderita batu empedu, pemeriksaan fungsi hati seperti bilirubin total, *gamma-glutamyltransferase* ( $\gamma$ -GT), *alkaline phosphatase* (AP), *alanine aminotransferase* (ALT) and *aspartate aminotransferase* (AST), dan lipase, sebaiknya diperiksa bersamaan dengan USG. Bilirubin direk dan total mempunyai sensitivitas paling tinggi dan oleh karena itu dianggap sebagai prediktor paling dapat diandalkan untuk dugaan batu empedu (Dueñas, 2023; Fujita et al., 2023).<sup>11,12</sup>

Pemeriksaan USG terkadang gagal memastikan batu saluran empedu. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan radiologi lebih lanjut dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography* (CT scan). Untuk memastikan batu saluran empedu lebih lanjut, *Magnetic Resonance Cholangio-pancreato-graphy* (MRCP) atau *Endoscopic Ultrasonography* (EUS) adalah pilihan yang paling umum. NICE mengonfirmasi bahwa EUS dan MRI juga sangat efektif dalam mendeteksi batu saluran empedu. Baik EUS maupun MRCP memiliki spesifitas yang sama. Untuk sensitivitas, EUS secara signifikan lebih unggul daripada MRCP, dengan persentase 97% vs. 87% (Cianci & Restini, 2021; Dueñas, 2023; Fujita et al., 2023).

Sebagian besar pasien yang memiliki batu empedu tidak bergejala dan tidak memerlukan pengobatan. Pengobatan hanya diperlukan untuk pasien dengan gejala atau pasien berisiko tinggi yang memiliki masalah lain terkait batu empedu. Pengobatan konservatif dapat digunakan pada kasus di mana pasien tidak dapat mentolerir operasi atau tidak ingin menjalani operasi. Modalitas terapi *non-surgical* meliputi pemberian UDCA untuk batu empedu atau drainase batu melalui *cutaneous cholecystostomy* (Dueñas, 2023; Fujita et al., 2023). UDCA dapat digunakan untuk mengobati kondisi ukuran batu kurang dari 1 cm, kalsifikasi minimal, gejala ringan, saluran empedu terbuka, dan konsentrasi kandung empedu yang sesuai. Dosis UDCA yang direkomendasikan untuk batu empedu adalah 8–10 mg/kg per hari dalam dua atau tiga dosis. Pemeriksaan ultrasonografi setiap 6–12 bulan disarankan untuk memantau pengobatan pada pasien ini dan setelah batu menghilang, durasi pemberian obat dapat mencapai 6 bulan (Gutt et al., 2020; Littlefield & Lenahan, 2019). Hanya sejumlah kecil pasien (<10% dari total) yang dapat diobati dengan terapi pelarutan sistemik menggunakan UDCA, meskipun batu empedu sebagian besar terbuat dari kolesterol. Dilaporkan bahwa tingkat pelarutan adalah 30%–60% (penurunan diameter batu sekitar 1mm per bulan), meskipun diameter awal batu empedu dianggap sebagai faktor yang paling efektif dalam tingkat pelarutan

(Gutt et al., 2020; Littlefield & Lenahan, 2019). Beberapa mekanisme kerja UDCA terhadap kolesterol dan juga pada kristal kolesterol dalam kandung empedu sebagai berikut (Beuers et al., 2015).

### **Meningkatkan Kelarutan Kolesterol Dalam Empedu**

UDCA memodifikasi komposisi asam empedu dalam saluran empedu. Secara khusus, UDCA dapat meningkatkan kelarutan kolesterol dengan mengubah rasio asam empedu utama, seperti asam kolat, terhadap asam empedu sekunder. Hal ini mengurangi supersaturasi kolesterol dalam empedu, yang merupakan faktor utama dalam pembentukan batu empedu kolesterol. UDCA meningkatkan sekresi empedu dengan mengurangi hidrofobisitas asam empedu dan meningkatkan aliran empedu. Hal ini membantu dalam mengurangi stasis empedu dan mencegah pembentukan batu empedu (Beuers et al., 2015).

### **Mengurangi Supersaturasi Kolesterol**

UDCA berperan dalam menurunkan supersaturasi kolesterol dalam empedu dengan mengubah komposisi asam empedu. Supersaturasi kolesterol adalah kondisi di mana konsentrasi kolesterol dalam empedu terlalu tinggi untuk larut dalam cairan empedu, yang dapat menyebabkan pembentukan kristal kolesterol dan akhirnya batu empedu. UDCA membantu mengurangi kondisi ini, mengurangi pembentukan kristal dan batu empedu (Beuers et al., 2015).

### **Meningkatkan Kontraktilitas Otot Kandung Empedu**

Salah satu temuan penting dalam artikel tersebut adalah pengaruh UDCA terhadap peningkatan kontraksi otot pada kandung empedu yang simptomatik. Peningkatan kontraktilitas otot ini memungkinkan kandung empedu untuk mengeluarkan empedu dengan lebih efektif, yang pada gilirannya dapat membantu memecah batu empedu atau mencegah pembentukan batu baru (Beuers et al., 2015).

### **Mengurangi Peradangan**

UDCA memiliki sifat anti-inflamasi dengan mengurangi ekspresi molekul adhesi dan sitokin pro-inflamasi, sehingga mengurangi infiltrasi sel imun ke dalam hati dan menurunkan peradangan hepatobilier. Peradangan ini bisa memperburuk gangguan kolesterol dalam empedu dan berkontribusi pada pembentukan batu. Dengan mengurangi peradangan, UDCA membantu menjaga fungsi normal empedu dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Beuers et al., 2015).

### **Perubahan pada Profil Asam Empedu**

UDCA bekerja dengan menggantikan sebagian asam empedu yang lebih toksik di saluran empedu dengan asam ursodeoksikolik. UDCA mengubah sifat hidrofobik kolesterol sehingga kolesterol menjadi lebih larut dalam empedu. Kolesterol yang lebih larut memiliki lebih sedikit kemungkinan untuk mengendap atau mengkristal dalam empedu. UDCA membantu menurunkan kecenderungan kolesterol untuk membentuk agregat yang bisa mengarah pada kristalisasi (Beuers et al., 2015).

### **Meningkatkan Aliran Empedu**

UDCA dapat meningkatkan aliran empedu yang membantu mengurangi stagnasi kolesterol dalam empedu. Dengan meningkatnya aliran empedu, kolesterol lebih mudah tercampur dan terdispersi, sehingga mengurangi kemungkinan kolesterol mengendap dan membentuk kristal. Hal ini membantu dalam mengurangi stasis empedu dan mencegah pembentukan batu empedu (Beuers et al., 2015).

### Mengubah Rasio Kolesterol, Fosfolipid dan Asam Empedu

Kolesterol dapat membentuk kristal ketika tidak ada komponen lain dalam empedu yang dapat menstabilkannya. UDCA berperan dalam meningkatkan rasio fosfolipid terhadap kolesterol, yang membantu menstabilkan kolesterol dan mencegah pembentukan kristal. Fosfolipid seperti *lecithin* berfungsi sebagai pengemulsi yang mencegah penggumpalan kolesterol. Selain itu, perubahan komposisi asam empedu yang dilakukan oleh UDCA meningkatkan kelarutan kolesterol dan membantu mencegah pembentukan kristal (Beuers et al., 2015). Bioavailabilitas oral UDCA bervariasi, tetapi biasanya sekitar 60–80% pada individu sehat. UDCA diabsorpsi secara parsial di usus halus, terutama di ileum melalui mekanisme transportasi aktif dengan tingkat absorpsi sekitar 60–80%. Penyerapan UDCA dapat meningkat ketika dikonsumsi bersamaan dengan makanan karena adanya stimulasi sekresi empedu.

UDCA dianggap sebagai obat yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada dosis harian 8-10mg/kgBB diberikan 2 hingga 3 dosis pemberian per hari. Efek samping yang umum terjadi, yaitu diare ringan, nyeri perut, peningkatan enzim hati pada beberapa pasien biasanya sementara dan reversibel. Pemberian UDCA high dose (15mg/kgBB) tidak dianjurkan pada pasien dengan penyakit batu empedu karena memiliki efek samping yang lebih serius (Hempfling et al., 2003; Lindor et al., 2009). Efek samping UDCA telah dilaporkan, terutama keluhan gastrointestinal seperti diare dan dispepsia. Diare merupakan efek samping yang paling sering dideskripsikan selama pengobatan UDCA dan telah dilaporkan pada 2–9% pasien dengan penyakit batu empedu (Beuers et al., 1992; Lindor et al., 2009).

Penyebab diare setelah pengobatan UDCA tidak diketahui dengan baik. Konversi bakteri UDCA menjadi CDCA, asam empedu yang meningkatkan sekresi cairan dan elektrolit kolon, mungkin juga berkontribusi terhadap diare. Secara keseluruhan, diare bersifat ringan dan biasanya bukan alasan untuk menghentikan pengobatan UDCA. Keluhan gastrointestinal lainnya yang terkait dengan pengobatan UDCA, seperti keluhan perut di kuadran kanan atas, perut kembung, mual dan muntah, telah dilaporkan sangat jarang dalam uji coba terkontrol placebo acak pada pasien dengan penyakit kolestatik kronis (Hempfling et al., 2003). Efek samping terkait kulit lainnya, seperti eksantema tokso-alergi, erupsi likenoid dan obat tetap dan erupsi morbiliform hanya dipublikasikan dalam laporan kasus tunggal, masih diperdebatkan apakah senyawa alami UDCA atau adjuvan obat bertanggung jawab atas reaksi ini. Hal yang sama mungkin berlaku untuk keluhan rambut menipis. Apakah kenaikan berat badan yang dilaporkan selama pengobatan UDCA merupakan cerminan dari berkurangnya aktivitas inflamasi di hati atau efek langsung dari UDCA masih harus ditentukan (Yamamoto et al., 2016). Respons terhadap UDCA pada penyakit batu empedu dipengaruhi oleh berbagai faktor, yang berkaitan dengan kondisi pasien, karakteristik biologis, serta pengaruh genetik dan lingkungan. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi respon terapi UDCA (Yamamoto et al., 2016).

### Ukuran dan Jenis Batu Empedu

Batu empedu yang lebih kecil (kurang dari 1,5 cm) lebih responsif terhadap UDCA. Batu yang lebih besar atau lebih keras (misalnya, batu yang terbuat dari kalsium) tidak larut dengan baik menggunakan UDCA. Batu empedu yang terbuat dari kolesterol lebih mudah larut dengan UDCA, sementara batu yang mengandung pigmen atau kalsium lebih sulit untuk diobati dengan cara ini. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa batu kolesterol yang lebih muda lebih sensitif terhadap terapi UDCA (Ward et al., 2017).

### Polimorfisme Genetik dan Transporter Empedu

Polimorfisme dalam gen pengkode transporter empedu, seperti ABCB11 (*Bile Salt Export Pump*) dan SLCO1B1 (*Organic Anion-Transporting Polypeptide*), dapat memengaruhi

efektivitas UDCA. Pasien dengan variasi genetik tertentu yang menghambat fungsi transporter ini mungkin menunjukkan respons yang lebih buruk terhadap UDCA. Genetik juga mempengaruhi metabolisme UDCA, yang dapat mempercepat atau memperlambat konversi obat tersebut dalam tubuh, mempengaruhi pengobatan (Beuers et al., 1992).

### **Kondisi Klinis dan Fungsi Hati**

Pasien dengan gangguan aliran empedu atau penyakit hati seperti sirosis mungkin menunjukkan respons yang lebih rendah terhadap UDCA karena gangguan dalam metabolisme dan sekresi empedu. Dalam kondisi kolestasis, efisiensi terapi dengan UDCA bisa terhambat. Fungsi hati yang terganggu berhubungan dengan penurunan metabolisme UDCA, yang mengurangi efektivitas obat tersebut dalam mengatasi batu empedu (McNicol et al., 2025).

### **Faktor Obesitas dan Metabolisme**

Obesitas berhubungan dengan perubahan komposisi empedu, yang dapat meningkatkan pembentukan batu kolesterol. Beberapa studi baru menunjukkan bahwa pasien obesitas mungkin memiliki tingkat keberhasilan yang lebih rendah dalam terapi UDCA karena perubahan dalam metabolisme kolesterol dan peningkatan sekresi asam empedu (Stokes et al., 2014).

### **Kepatuhan terhadap Terapi**

Kepatuhan pasien terhadap pengobatan juga memainkan peran kunci dalam efektivitas UDCA. Ketidakepatuhan dalam menjalani terapi dapat mengurangi hasil pengobatan dan meningkatkan risiko kegagalan terapi (Ward et al., 2017).

### **Interaksi Obat**

Penggunaan obat lain yang mempengaruhi metabolisme kolesterol atau empedu dapat berinteraksi dengan UDCA. Misalnya, penggunaan statin, antibiotik, atau obat antiepilepsi dapat mempengaruhi efektivitas UDCA. Interaksi obat harus dipertimbangkan dalam terapi pasien dengan penyakit batu empedu (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016; Roda et al., 1982).

## **PEMBAHASAN**

Penggunaan UDCA dalam pengobatan penyakit batu empedu memiliki beberapa limitasi yang perlu diperhatikan. Limitasi ini terkait dengan faktor-faktor seperti jenis dan ukuran batu empedu, kondisi klinis pasien, durasi pengobatan, serta potensi efek samping.

### **Keberhasilan Terbatas pada Batu Kolesterol**

UDCA efektif terutama untuk melarutkan batu empedu yang terdiri dari kolesterol. Batu empedu yang terbentuk dari pigmen misalnya batu empedu hitam atau coklat atau batu yang mengandung kalsium cenderung tidak responsif terhadap terapi UDCA. Oleh karena itu, penggunaan UDCA terbatas pada jenis batu tertentu. Batu kolesterol yang lebih kecil (<1,5 cm) lebih mudah larut, sedangkan batu yang lebih besar atau lebih keras memerlukan pendekatan lain seperti operasi (Roda et al., 1982; Stokes et al., 2014).

### **Ketidakepatuhan Pasien Dalam Pengobatan Jangka Panjang**

Terapi biasanya berlangsung selama 6-12 bulan, dengan evaluasi rutin menggunakan ultrasonografi setiap 6 bulan untuk memantau respon pengobatan. Pengobatan rata-rata membutuhkan 6 bulan hingga 2 tahun untuk melihat efek yang signifikan, tergantung pada ukuran dan jumlah batu (Hempfling et al., 2003). Penggunaan UDCA memerlukan waktu yang



sangat lama untuk menunjukkan hasil yang signifikan. Pasien sering kali harus menjalani terapi jangka panjang, yang mungkin tidak praktis atau tidak menyenangkan bagi sebagian orang, terutama bagi mereka yang menginginkan hasil lebih cepat (Hempfling et al., 2003).

### **Resistensi pada Batu Empedu yang Lebih Besar Atau Keras**

Batu empedu yang besar ( $>1,5$  cm) atau yang sudah lama terbentuk cenderung tidak dapat larut hanya dengan penggunaan UDCA. Batu yang lebih keras dan padat, misalnya yang mengandung kalsium, tidak dapat diatasi dengan obat ini dan membutuhkan prosedur lain seperti kolesistektomi (pengangkatan kantong empedu) atau lithotripsi (pemecahan batu).

### **Limitasi pada Pasien dengan Penyakit Hati Atau Kolestasis**

Pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau kolestasis, penggunaan UDCA mungkin tidak seefektif pada individu dengan hati yang sehat. Fungsi hati yang terganggu dapat menghambat metabolisme UDCA dan sekresi empedu, yang pada gilirannya mengurangi efektivitas terapi (Neal, 2020). Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronis mungkin tidak mendapatkan manfaat yang optimal dari terapi ini.

### **Efek Samping dan Keamanan**

Meskipun UDCA umumnya dianggap aman, beberapa pasien dapat mengalami efek samping ringan seperti gangguan pencernaan misalnya, diare atau mual. Pada dosis yang lebih tinggi, UDCA juga dapat menyebabkan reaksi alergi atau gangguan hati pada beberapa individu, meskipun ini jarang terjadi. Pasien yang memiliki riwayat penyakit hati atau gangguan empedu perlu dipantau dengan hati-hati selama pengobatan (Hempfling et al., 2003).

### **Interaksi Obat**

UDCA dapat berinteraksi dengan obat-obatan lain, mempengaruhi metabolisme dan efektivitasnya. Beberapa obat seperti statin, antibiotik, atau obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme asam empedu, dapat mengubah cara tubuh mengolah UDCA. Interaksi obat ini bisa meningkatkan atau menurunkan konsentrasi UDCA dalam darah, yang mengarah pada pengobatan yang kurang efektif atau meningkatkan risiko efek samping (Hempfling et al., 2003). UDCA tidak dianjurkan pada pasien dengan obstruksi saluran empedu misalnya, akibat batu empedu besar yang menyebabkan sumbatan saluran empedu, karena obat ini meningkatkan aliran empedu yang bisa menyebabkan komplikasi lebih lanjut. Penggunaan UDCA harus dihentikan pada pasien yang mengalami reaksi alergi terhadap asam ursodeoksikolik atau salah satu komponen dalam obat tersebut. Pada pasien dengan sirosis hati yang telah mengalami dekompensasi atau gagal hati berat seperti ascites atau ensefalopati hepatic, penggunaan UDCA harus dihindari atau dilakukan dengan pengawasan medis ketat. Pada pasien dengan gangguan ginjal berat atau gagal ginjal, UDCA harus digunakan dengan hati-hati karena obat ini diekskresikan sebagian besar melalui ginjal (Guarino, 2013; Hempfling et al., 2003; Jang et al., 2019).

Beberapa pasien yang telah mendapatkan UDCA bahkan setelah 6 bulan terapi masih mengalami kondisi ketidakresponsifan terhadap obat tersebut dalam menangani penyakit batu empedu. Jika tidak ada pengurangan signifikan dalam ukuran batu setelah 12 bulan terapi UDCA, pengobatan alternatif seperti litotripsi atau kolesistektomi harus dipertimbangkan (Guarino, 2013). Alternatif dan terapi kombinasi untuk pengobatan batu empedu kolesterol yang gagal dengan UDCA meliputi:

### ***Ekstracorporeal Shock Wave Litotripsi (ESWL)***

Litotripsi menggunakan gelombang kejut untuk menghancurkan batu empedu menjadi fragmen-fragmen kecil yang kemudian dapat dikeluarkan melalui empedu. Terapi ini sering

dipertimbangkan untuk pasien yang memiliki batu empedu kolesterol yang lebih kecil dan tidak dapat diobati dengan UDCA atau bagi mereka yang tidak cocok untuk prosedur bedah (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016; Guarino, 2013; Lesmana, 2024).

### **Penggunaan CDCA**

Asam chenodeoksikolik adalah asam empedu lain yang dapat digunakan untuk melarutkan batu empedu kolesterol (Davis et al., 1999). Dalam kasus ketidakresponsifan terhadap UDCA, pedoman terbaru merekomendasikan penambahan atau penggantian asam empedu sekunder (seperti asam deoksikolik) atau garam empedu lainnya dapat digunakan dalam beberapa kasus batu empedu yang tidak larut dengan UDCA. Meskipun ini bukan terapi lini pertama, ini bisa menjadi pilihan bagi pasien dengan batu yang lebih sulit diobati. CDCA meningkatkan kelarutan kolesterol dalam empedu dan dapat digunakan pada pasien yang gagal dengan UDCA. Namun, terapi ini harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat meningkatkan risiko diare dan efek hepatotoksik (Guarino, 2013; Roda et al., 1982).

### ***Cholecystectomy Laparoscopic***

Jika pengobatan medis dengan UDCA dan terapi lain gagal, prosedur *cholecystectomy laparoscopic* adalah pilihan terapi definitif. Ini adalah prosedur bedah yang paling umum untuk pasien dengan batu empedu kolesterol, terutama bagi mereka yang memiliki gejala yang tidak dapat diatasi dengan pengobatan medis .

## **KESIMPULAN**

UDCA memiliki peran yang signifikan dalam pengelolaan penyakit batu empedu, khususnya batu empedu yang terdiri dari kolesterol. UDCA diberikan secara oral dalam dosis 8-10 mg/kgBB per hari dalam dua atau tiga dosis. Terapi biasanya berlangsung lama dan membutuhkan evaluasi rutin menggunakan ultrasonografi setiap 6 bulan untuk memantau respon pengobatan. Terapi ini juga memerlukan pemantauan jangka panjang untuk mengawasi kemungkinan efek samping, seperti gangguan pencernaan atau reaksi alergi, serta untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dalam jangka waktu lama. Jika terapi UDCA tidak efektif, alternatif seperti kolesistektomi atau lithotripsi perlu dipertimbangkan.

Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengeksplorasi potensi aplikasi UDCA dalam pengobatan jenis batu empedu selain kolesterol, seperti batu empedu yang terbuat dari pigmen atau kalsium. Studi lebih dalam mengenai mekanisme molekuler dan genetik yang mempengaruhi respons terhadap UDCA juga penting, khususnya dalam memahami variabilitas individual dan bagaimana faktor genetik dapat memprediksi keberhasilan terapi. Selain itu, penelitian yang mengkaji terapi kombinasi antara UDCA dan pendekatan lainnya, seperti lithotripsi atau penggunaan obat-obatan tambahan, dapat membuka peluang untuk meningkatkan efektivitas pengobatan pada batu empedu yang lebih besar dan lebih keras. Terakhir, penggunaan UDCA pada pasien dengan penyakit hati atau kolestasis perlu diteliti lebih lanjut, mengingat pengaruh gangguan hati terhadap metabolisme obat ini.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Sebelas Maret Surakarta atas dukungan yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian ini karena penelitian ini merupakan bagian dari kegiatan penelitian Universitas Sebelas Maret Surakarta.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, A. M., Putra, B. P., Darmaningrat, C. I. A. A., Nariswari, I. G. A. R. C., Srigele, L. D., & Budyono, C. (2022). *Management of Cholelithiasis with Concomitant Choledocholithiasis*. *Acta Medica Indonesiana*, 54(1), 151–157.
- Amri, R. A. (2017). *Proporsi batu empedu terhadap status gizi (obesitas) di RSUP Fatmawati Tahun 2015–2016*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, 2017. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/37486>
- Beuers, U., Spengler, U., Kruis, W., Aydemir, Ü., Wiebecke, B., Heldwein, W., Weinzierl, M., Pape, G. R., Sauerbruch, T., & Paumgartner, G. (1992). *Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A Placebo–Controlled Trial*. *Hepatology*, 16(3), 707–714. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160315>
- Beuers, U., Trauner, M., Jansen, P., & Poupon, R. (2015). *New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond*. *Journal of Hepatology*, 62(1), S25–S37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023>
- Chen, X., Yan, X.-R., & Zhang, L.-P. (2018). *Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence*. *Medicine*, 97(45), e13086. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013086>
- Cianci, P., & Restini, E. (2021). *Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches*. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28), 4536–4554. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4536>
- Davis, C. A., Landercasper, J., Gundersen, L. H., & Lambert, P. J. (1999). *Effective use of percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients: techniques, tube management, and results*. *Archives of Surgery*, 134(7), 727–732. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.7.727> related articles icon Related Articles
- Dueñas, F. H. (2023). *Choledocholithiasis: Diagnostic and Therapeutic Approach*. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*, 03(08). <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i8-07>
- E, S., Srikanth, M. S., Shreyas, A., Desai, S., Mehdi, S., Gangadharappa, H. V., Suman, & Krishna, K. L. (2021). *Recent advances, novel targets and treatments for cholelithiasis; a narrative review*. *European Journal of Pharmacology*, 908, 174376. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174376>
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2016). *EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones*. *Journal of Hepatology*, 65(1), 146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- Greenberger, N. J., Paumgartner, G., & Pratt, D. S. (2022). *Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts*. In J. Loscalzo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw-Hill Education.
- Guarino, M. P. L. (2013). *Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed*. *World Journal of Gastroenterology*, 19(31), 5029. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029>
- Gutt, C., Schläfer, S., & Lammert, F. (2020). *The Treatment of Gallstone Disease*. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>
- Hall, J. E. (2019). Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. In *Egc* (13th ed., Vol. 12). Elsevier Health Sciences.
- Hempfling, W., Dilger, K., & Beuers, U. (2003). *Ursodeoxycholic acid — adverse effects and drug interactions*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10), 963–972. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>
- Jang, S. I., Fang, S., Kim, K. P., Ko, Y., Kim, H., Oh, J., Hong, G. Y., Lee, S. Y., Kim, J. M., Noh, I., & Lee, D. K. (2019). *Combination treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids*

- and ursodeoxycholic acid dissolves cholesterol gallstones in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 12740. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49095-z>
- Kasztelan-Szczerbinska, B., Rycyk-Bojarzynska, A., Szczerbinska, A., & Cichoz-Lach, H. (2023). *Bile Acids in the Liver and Gut Metabolism*. Encyclopedia.
- Lesmana, L. (2024). Penyakit Batuk Empedu. In *Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)* (pp. 2374–2379). PAPDI.
- Lindor, K. D., Kowdley, K. V., Luketic, V. A. C., Harrison, E. M., McCashland, T., Befeler, A. S., Harnois, D., Jorgensen, R., Petz, J., Keach, J., Mooney, J., Sargeant, C., Braaten, J., Bernard, T., King, D., Miceli, E., Schmoll, J., Hoskin, T., Thapa, P., & Enders, F. (2009). High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 50(3), 808–814. <https://doi.org/10.1002/hep.23082>
- Littlefield, A., & Lenahan, C. (2019). Cholelithiasis: Presentation and Management. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 64(3), 289–297. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12959>
- McNicoll, C. F., Pastorino, A., Farooq, U., Froehlich, M. J., & St Hill, C. R. (2025). *Choledocholithiasis*.
- Nabu, M. (2019). *Studi Kasus Keperawatan pada Nn. ES dengan Kolelitiasis di ruang Cendana Rumah Sakit Bayangkara Drs. Titus Uly Kupang*. Poltekkes Kemenkes Kupang. <http://repository.poltekkeskupang.ac.id/1481/>
- Neal, M. J. (2020). *Medical pharmacology at a glance*. John Wiley & Sons.
- Rizky, M. I., Rabbani, M. A., Madani, A. F., Ramadhani, D. A., Maolidi, J., Agusta, A. A. G. A. D., Putra, P., & Dwiputri, A. R. (2024). Choledocholithiasis: A Literature Review. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(4), 632–639. <https://doi.org/10.29303/jbt.v24i4.7727>
- Roda, E., Bazzoli, F., Morselli Labate, A. M., Mazzella, G., Roda, A., Sama, C., Festi, D., Aldini, R., Taroni, F., & Barbara, L. (1982). Ursodeoxycholic Acid Vs. Chenodeoxycholic Acid As Cholesterol Gallstone-Dissolving Agents: A Comparative Randomized Study. *Hepatology*, 2(6), 804–810. <https://doi.org/10.1002/hep.1840020611>
- Schlegel, A., Porte, R. J., & Dutkowski, P. (2022). Protective mechanisms and current clinical evidence of hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) in preventing post-transplant cholangiopathy. *Journal of Hepatology*, 76(6), 1330–1347. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.024>
- Sebghatollahi, V., Parsa, M., Minakari, M., & Azadbakht, S. (2023). A clinician's guide to gallstones and common bile duct (CBD): A study protocol for a systematic review and evidence-based recommendations. *Health Science Reports*, 6(9). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1555>
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2011). *Color Atlas of Pathophysiology*. Thieme.
- Stokes, C. S., Gluud, L. L., Casper, M., & Lammert, F. (2014). Ursodeoxycholic Acid and Diets Higher in Fat Prevent Gallbladder Stones During Weight Loss: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(7), 1090–1100.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.031>
- Syalfina, A. D., Khasanah, N. A., & Sulistyowati, W. (2019). Kualitas Gender Dalam Kehamilan. *E-Book Penerbit STIKes Majapahit*, 1–123.
- Ward, J. B. J., Lajczak, N. K., Kelly, O. B., O'Dwyer, A. M., Giddam, A. K., Ní Gabhann, J., Franco, P., Tambuwala, M. M., Jefferies, C. A., Keely, S., Roda, A., & Keely, S. J. (2017). Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(6), G550–G558. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016>
- Yamamoto, R., Tazuma, S., Kanno, K., Igarashi, Y., Inui, K., Ohara, H., Tsuyuguchi, T., & Ryozaawa, S. (2016). Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 23(2), 132–136. <https://doi.org/10.1002/jhbp.316>