

# HUBUNGAN ANTARA JENIS BATU DAN PERUBAHAN MUKOSA KANDUNG EMPEDU PADA PASIEN BATU KANDUNG EMPEDU

<sup>1</sup>David S. Kereh  
<sup>1</sup>Harsali Lampus  
<sup>1</sup>Hebert B. Sapan  
<sup>2</sup>Lily L. Loho

<sup>1</sup>Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado/  
RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado  
Email: dkereh@gmail.com

**Abstract:** This study aimed to analyze the relationship between gallstone and histopathological changes of gallbladder mucosa among patients with gallstones. Samples consisted of 38 patients with gallstones who were performed elective cholecystectomy either by laparoscopy or by laparotomy on them. Gallstones were analyzed macroscopically to determine the types of stones. Specimens of resected gallbladders were examined histopathologically to obtain the changes of gallbladder mucosa. The results showed that macroscopical analysis resulted in three types of gallstones: cholesterol stone (76.3%), pigmented stone (21.1%), and mixed stone 2.6%). Histopathologically, all resected specimens showed changes of gallbladder mucosa in the forms of chronic inflammation or associated with hyperplasia. There was no incidental cases of gallbladder cancer. An analysis of the relationship between the types of stones and the histopathological changes of gallbladder mucosa with the chi-square test showed an  $X^2$  value of 0.483 and a  $P$  value of 0.392.

**Conclusion:** In this study, there was no relationship between the types of gallstones and the histopathological changes of gallbladder mucosa among patients with gallstone.

**Keywords:** gallstone, cholecystectomy, gallbladder mucosa

**Abstrak:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan batu kandung empedu dengan perubahan mukosa kandung empedu pada pasien dengan batu kandung empedu. Sampel terdiri dari 38 pasien batu kandung empedu yang menjalani operasi elektif kolesistektomi, baik secara laparoskopik maupun secara terbuka. Batu kandung empedu dianalisis secara makroskopik untuk menentukan jenis batu. Spesimen reseksi kandung empedu diperiksa secara histopatologik untuk melihat ada tidaknya perubahan mukosa kandung empedu. Dari hasil analisis batu secara makroskopik didapatkan 3 jenis batu kandung empedu, yaitu batu kolesterol (76,3%), batu pigmen (21,1%), dan batu campuran (2,6%). Semua spesimen reseksi kandung empedu diperiksa secara histopatologik dan menunjukkan perubahan mukosa kandung empedu berupa radang kronis dan hiperplasia. Tidak terdapat penemuan secara insidental terhadap kanker kandung empedu. Analisis hubungan antara jenis batu kandung empedu dan perubahan mukosa kandung empedu dengan uji *chi-square* mendapatkan  $X^2 = 0,483$  dengan  $P = 0,392$ . **Simpulan:** Dalam penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara jenis batu dan perubahan mukosa kandung empedu pada pasien dengan batu kandung empedu.

**Kata kunci:** batu kandung empedu, kolesistektomi, mukosa kandung empedu

Penyakit batu kandung empedu saluran cerna yang paling sering terjadi di (kolelitiasis) saat ini merupakan masalah dunia.<sup>1,2</sup> Penyakit ini bahkan telah menjadi

penyakit yang paling membebani biaya kesehatan dan merupakan gangguan saluran cerna dengan biaya termahal di Amerika Serikat yaitu sekitar 6,5 juta dolar Amerika setiap tahunnya.<sup>3</sup>

Insiden kolesistitis akut akibat batu kandung empedu ialah komplikasi yang paling sering timbul pada pasien-pasien dengan kolelitiasis. Menurut survei komprehensif dari *Living Conditions of the People on Health and Welfare*, jumlah kasus kolesistitis akut meningkat dari 3,9 juta pada tahun 1979 menjadi lebih dari 10 juta pada tahun 1993. Diperkirakan hampir mencapai 10% penduduk dunia memiliki batu kandung empedu.<sup>4</sup>

Batu kandung empedu diklasifikasikan berdasarkan komposisi kimia yang terkandung dalam batu, yaitu: batu kolesterol (mengandung kolesterol >50%), batu campuran (mengandung kolesterol 20-50%), dan batu pigmen (mengandung kolesterol <20%).<sup>5</sup> Secara makroskopik batu kandung empedu dibagi atas batu kolesterol, batu pigmen, batu campuran, dan batu kombinasi. Ciri-ciri batu kolesterol ialah: soliter, berbentuk oval, permukaan bergranulasi, berwarna putih kekuningan, dan bila dipotong berbentuk kristal. Batu pigmen mempunyai ciri-ciri: multipel, kecil, berwarna hitam, berbentuk seperti *mulberry*, dan bila dipotong lunak dan hitam. Batu campuran mempunyai ciri-ciri: multipel, bersudut banyak, ukuran bervariasi, serta bila dipotong terdapat lapisan pigmen gelap dan lapisan putih pucat. Batu kombinasi dengan ciri-ciri: biasanya soliter, besar dan licin, serta bila dipotong terdapat inti sentral dari batu dengan campuran pada cangkang luarnya.<sup>6</sup>

Batu kandung empedu menyebabkan bermacam-macam perubahan histopatologik pada mukosa kandung empedu.<sup>2</sup> Peradangan kronik mukosa kandung empedu akibat batu kandung empedu merupakan faktor risiko terpenting terjadinya kanker kandung empedu.<sup>2,7</sup>

Kanker kandung empedu memiliki angka mortalitas yang tinggi karena gejala yang timbul biasanya menunjukkan penyakit sudah dalam keadaan lanjut,

mempunyai kecenderungan untuk bermetastasis, dan kurangnya modalitas penanganan yang efektif.<sup>8</sup> Kanker kandung empedu merupakan penyakit yang mematikan dan agresif dengan prognosis yang jelek.<sup>9</sup> Kanker kandung empedu stadium dini mempunyai kelangsungan hidup 2 tahun sebesar 45%. Pada stadium lanjut, kelangsungan hidup 2 tahun menjadi 2%.<sup>9</sup>

Kanker kandung empedu sulit dideteksi pada stadium dini sulit baik secara klinis maupun radiologis,<sup>7</sup> sehingga sangat jarang didiagnosis kanker kandung empedu preoperatif. Pada pemeriksaan radiologis, kanker kandung empedu stadium dini sulit untuk dibedakan dari kolesistitis kronik karena keduanya menunjukkan penebalan dinding kandung empedu.<sup>5</sup> Kecurigaan terhadap kanker kandung empedu ini didapati pada saat operasi yang dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologik.<sup>7</sup>

Mohan et al.<sup>9</sup> dalam studinya terhadap spektrum morfologik penyakit batu kandung empedu di India, menemukan 12 (1,09%) kasus kanker kandung empedu dari 1.100 kasus kolesistektomi akibat batu kandung empedu. Dalam studi ini juga didapati 7 dari 12 (58,3%) kasus kanker kandung empedu disertai dengan batu pigmen. Studi yang dilakukan oleh Zuhair et al.<sup>10</sup> mendapatkan hal yang berbeda, yaitu batu kolesterol lebih berpotensi untuk menyebabkan perubahan histopatologik mukosa kandung empedu dibandingkan batu jenis campuran atau batu pigmen.

Batu kandung empedu merupakan penyebab tersering penyakit saluran empedu. Batu kandung empedu dikategorikan berdasarkan komposisinya sebagai batu kolesterol (80% kasus) dan batu pigmen (hitam dan coklat) (20% kasus). Batu kolesterol yang murni jarang ditemukan (<10%); biasanya muncul sebagai suatu batu berukuran besar dengan permukaan licin.<sup>11</sup> Batu pigmen mengandung kolesterol dan berwarna gelap karena adanya kalsium bilirubin. Dilain pihak, batu pigmen hitam dan coklat hanya memiliki sedikit kesamaan dan harus dipertimbangkan sebagai jenis yang berbeda. Batu

pigmen hitam biasanya berukuran kecil, rapuh, dan berwarna hitam. Batu pigmen hitam terbentuk oleh supersaturasi dari kalsium bilirubin, karbonat, dan fosfat.<sup>11</sup>

Perubahan mukosa kandung empedu sehubungan dengan adanya batu dalam kandung empedu berupa peradangan akut atau kronik, hiperplasia mukosa, displasia, dan neoplasia.<sup>12</sup> Batu kandung empedu sendiri mencederai epitel mukosa kandung empedu yang menyebabkan perubahan seperti metaplasia, displasia, dan neoplasia. Kandung empedu yang mengandung batu berkembang menjadi kanker sebagai hasil dari iritasi terus-menerus, trauma, dan peradangan kronik. Oleh karenanya, penelitian mengenai perubahan displasia dan keganasan yang berhubungan dengan penyakit batu kandung empedu sangat penting untuk mendapatkan pemahaman yang lebih detil dari penyakit batu kandung empedu.<sup>13</sup>

Laitio telah meletakkan dasar pengertian mengenai tahapan patogenesis kanker kandung empedu. Metaplasia pada dinding kandung empedu yang berkembang menjadi displasia merupakan kunci dari karsinogenesis kandung empedu.<sup>14</sup> Jauh sebelumnya, Albores-Saavedra et al. telah melakukan studi terhadap evolusi kanker kandung empedu dan menekankan bahwa hiperplasia berpotensi untuk berkembang menjadi hiperplasia atipik yang berkembang lanjut menjadi karsinoma in situ, dan akhirnya menjadi karsinoma invasif.<sup>14</sup>

Roa et al.<sup>14</sup> telah menggambarkan dengan rinci evolusi karsinogenesis dari kanker kandung empedu dan menetapkan waktu transformasi dari displasia menjadi kanker lanjut terjadi dalam 15 tahun. Pada tahun 1999, Wistuba dan Albores-Saavedra menyediakan gambaran kaskade displasia-karsinoma berdasarkan histopatologi dan perubahan molekul dalam patogenesis kanker kandung empedu sehubungan dengan batu kandung empedu dan peradangan.<sup>15</sup>

Studi ini bertujuan untuk menganalisis jenis batu empedu, perubahan mukosa kandung empedu, dan hubungan antara jenis batu kandung empedu dengan

perubahan mukosa kandung empedu pada pasien dengan batu kandung empedu.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 38 pasien batu kandung empedu yang menjalani operasi kolesistektomi laparoskopik di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Januari 2015 hingga jumlah 38 pasien tercapai. Pemilihan sampel dilakukan secara sederhana, yaitu pasien batu kandung empedu yang akan menjalani operasi elektif kolesistektomi terbuka ataupun kolesistektomi laparoskopik, dan yang telah menandatangani *informed consent*. Pasien tidak dilibatkan bila pada operasi elektif kolesistektomi terbuka atau kolesistektomi laparoskopik tidak ditemukan adanya batu dalam kandung empedu.

Kandung empedu yang telah direseksi difiksasi dengan formalin bufer 10% dan dilakukan pemeriksaan histopatologi. Analisis batu kandung empedu dilakukan untuk menentukan jenis batu secara makroskopik, yaitu batu kolesterol, batu pigmen, batu campuran, dan batu kombinasi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan chi square ( $X^2$ ).

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dari bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Juli 2015 pada 38 penderita batu kandung empedu yang menjalani operasi elektif. Sampel terdiri dari 24 (63,2%) perempuan dan 14 (36,8%) laki-laki, dengan distribusi usia terbanyak pada dekade ke-6 (Gambar 1, Tabel 1). Dari keseluruhan sampel yang menjalani operasi kolesistektomi, usia termuda 20 tahun dan tertua 84 tahun (rerata  $53,76 \pm 12,478$ ).

Pada perubahan mukosa kandung empedu baik pada jenis kelamin laki-laki maupun perempuan diperoleh sebagian besar mengalami radang kronik pada mukosa kandung empedu (11 dari 14 pasien laki-laki dan 20 dari 24 pasien perempuan) sedangkan sisanya mengalami baik radang kronik maupun hiperplasia

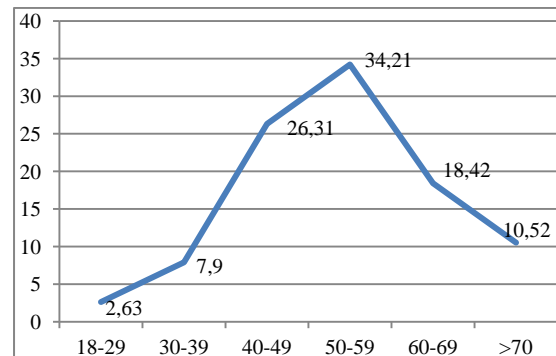
pada mukosa kandung empedu. Dari aspek perubahan mukosa berupa peradangan kronik didapatkan 35,5% berjenis kelamin laki-laki dan 64,5% berjenis kelamin perempuan sedangkan dari aspek perubahan mukosa berupa peradangan kronik dan hiperplasia didapatkan 42,9% berjenis kelamin laki-laki dan 57,1% berjenis kelamin perempuan (Tabel 1).

Berdasarkan jenis batu, terdapat 10 dari 14 pasien berjenis kelamin laki-laki dengan batu kolesterol, 3 pasien dengan batu pigmen, dan 1 pasien dengan batu campuran. Pada pasien berjenis kelamin perempuan diperoleh data 19 dari 24 pasien dengan batu kolesterol, dan sisanya 4 pasien dengan batu pigmen. Batu kolesterol terdapat pada 29 orang pasien, 10 (34,5%) pasien laki-laki dan 19 (65,5%) pasien perempuan. Batu pigmen terdapat pada 8 orang pasien, 3 (37,5%) pasien laki-laki dan 5 (62,5%) pasien perempuan (Tabel 2).

Pada perubahan mukosa baik berupa

radang kronik maupun yang disertai hiperplasi didapatkan sebagian besar pasien dengan batu kolesterol (Tabel 3).

Hasil uji *chi-square* mendapatkan  $X^2 = 0,483$  dengan  $P = 0,392$  (Tabel 3) yang menyatakan tidak terdapat hubungan antara jenis batu dan perubahan mukosa kandung empedu pada pasien batu kandung empedu.



**Gambar 1.** Distribusi sampel berdasarkan usia

**Tabel 1.** Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dan perubahan mukosa

Jenis kelamin	Mukosa				Total	
	Radang kronik		Radang kronik dan hiperplasia		Jumlah	%
	Jumlah	%	Jumlah	%		
Laki-laki	11	35,5	3	42,9	14	36,8
Perempuan	20	64,5	4	57,1	24	63,2
Total	31	100	7	100	38	100

**Tabel 2.** Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dan jenis batu

Jenis kelamin	Jenis batu			Total
	Batu campuran	Batu kolesterol	Batu pigmen	
Laki-laki	1	10	3	14
Perempuan	0	19	5	24
Total	1	29	8	38

**Tabel 3.** Distribusi pasien berdasarkan jenis batu dan perubahan mukosa

Jenis batu	Mukosa				Total		Uji
	Radang kronik		Radang kronik dan hiperplasia		Jumlah	%	
	Jumlah	%	Jumlah	%			
Campuran	1	3,2	0	0,0	1	2,6	$X^2 = 0,483$
Kolesterol	24	77,4	5	71,4	29	76,3	
Pigmen	6	19,4	2	28,6	8	21,1	$P = 0,392$
Total	31	100	7	100	38	100	

## BAHASAN

Penyakit batu kandung empedu menghasilkan perubahan histopatologik yang beragam pada mukosa kandung empedu. Perubahan mukosa kandung empedu tersebut dapat berupa peradangan akut, peradangan kronik, hiperplasia, kolesterosis, displasia, dan karsinoma.<sup>16</sup> Hipotesis yang diterima secara luas yaitu stasis empedu disebabkan oleh adanya diskinesia. Diskinesia sendiri merupakan hasil dari perubahan patologik dinding kandung empedu. Batu kandung empedu sendiri mencederai epitel mukosa kandung empedu yang menyebabkan perubahan seperti metaplasia, displasia, dan neoplasia. Kandung empedu yang mengandung batu berkembang menjadi kanker sebagai hasil dari iritasi terus-menerus, trauma, dan peradangan kronik.<sup>13</sup>

Studi yang dilakukan oleh Mathur et al.<sup>17</sup> mendapati semua perubahan yang terjadi pada mukosa kandung empedu berupa kolesistitis, hiperplasia, metaplasia, dan karsinoma lebih sering terlihat pada pasien dengan batu campuran. Pada kasus kanker kandung empedu, sekitar 88% (7 dari 8 pasien) memiliki batu campuran. Pada kasus dengan metaplasia terdapat 58% (34 pasien) dengan batu campuran, dan 32% (19 pasien) sisanya dengan batu kombinasi. Terdapat 66% (15 pasien) dari kasus hiperplasia memiliki batu campuran, dan 9 kasus sisanya dengan batu kolesterol, batu kombinasi, dan batu pigmen dalam jumlah yang sama. Jika dihubungkan dengan ukuran dan volume batu, Mathur menemukan bahwa semakin berat batu dan semakin besar volume batu berhubungan dengan semakin beratnya derajat perubahan mukosa kandung empedu.

Studi oleh Kaur et al.<sup>12</sup> menyimpulkan terdapat dugaan kuat bahwa penyakit batu kandung empedu dan kolesistitis menghasilkan perubahan patologik serial pada mukosa kandung empedu yang menjadi lesi prekursor dari karsinoma.<sup>13</sup>

Mohan et al.<sup>9</sup> meneliti spektrum morfologi penyakit batu kandung empedu di India dan menemukan 12 (1,09%) kasus

kanker kandung empedu dari 1.100 kasus kolesistektomi karena batu kandung empedu; juga ditemukan 7 dari 12 (58,3%) kasus kanker kandung empedu disertai batu pigmen.

Studi yang dilakukan oleh Zuhair et al.<sup>10</sup> mendapatkan hal yang berbeda yaitu batu kolesterol lebih berpotensi untuk menyebabkan perubahan histopatologik pada mukosa kandung empedu dibandingkan dengan batu jenis campuran dan batu pigmen.<sup>11</sup>

Pada studi histopatologik terhadap spesimen kolesistektomi yang dilakukan oleh Vani et al.<sup>18</sup> selama kurang lebih dua tahun terhadap 229 pasien dengan kolesistitis kronik, ditemukan 2 kasus pasien dengan adenokarsinoma yang berhubungan dengan batu kandung empedu (jenis campuran).

Khanna et al.<sup>16</sup> meneliti 140 pasien batu kandung empedu simtomatik dan asimtomatik, dan mendapatkan 20 pasien dengan batu tunggal dan 120 pasien dengan batu multipel. Terdapat 13 (9%) pasien dengan spesimen epitel yang normal, 83 (69%) dengan hiperplasia epitel, 23 (16,5%) dengan metaplasia antral, 22 (15,5%) dengan metaplasia intestinal, 12 (8,5%) dengan displasia, dan 1 (0,7%) dengan karsinoma in situ. Perubahan histopatologik ini sama pada pasien batu kandung empedu simtomatik dan asimtomatik. Tidak ditemukan adanya perbedaan antara perubahan epitel, baik jika dihubungkan dengan jumlah batu dan atau jenis batu.

Studi retrospektif dilakukan oleh Seretis et al.<sup>19</sup> terhadap 86 pasien kolesistitis dengan batu kandung empedu yang menjalani operasi kolesistektomi elektif. Parameter yang diperiksa ialah ada atau tidak adanya perubahan metaplasia pada epitel mukosa kandung empedu, dihubungkan dengan tipe batu (batu mikro atau makro) dan penebalan dinding kandung empedu. Dari 86 pasien ditemukan 22 (25,6%) orang dengan gambaran metaplasia; 18 (81,8%) pasien tersebut dengan batu mikro dan 4 (18,2%) dengan batu makro. Seretis et al. menyimpulkan

bahwa perubahan metaplastik pada pasien kolesistitis kronik tidak jarang ditemukan, terlebih pada pasien dengan batu mikro, karena batu mikro sendiri cenderung lebih sering dihubungkan dengan timbulnya metaplasia dan displasia dibandingkan dengan batu makro, namun dalam penelitian ini tidak ditemukan hubungan antara jenis batu dengan perubahan mukosa.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan terhadap 38 penderita batu kandung empedu yang menjalani operasi kolesistektomi elektif. Sampel terdiri dari 24 (63,2%) wanita dan 14 (36,8%) pria, dengan distribusi umur terbanyak pada dekade ke-6. Rasio jenis kelamin laki-laki:perempuan 1:1,71. Hal ini menunjukkan prevalensi batu pada laki-laki dan perempuan pada penelitian ini tidak bertaut jauh. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Khanna et al.<sup>16</sup> yang memperoleh rasio jenis kelamin laki-laki:perempuan 1:4,8.

Dari hasil penelitian ini, semua pasien mengalami perubahan pada mukosa kandung empedu dan tidak ditemukan satu pun pasien yang memiliki mukosa kandung empedu normal. Perubahan mukosa yang terjadi berupa peradangan kronik dan hiperplasia. Hal ini sesuai dengan teori bahwa batu kandung empedu menyebabkan perubahan serial dari mukosa kandung empedu akibat trauma kimia, iritasi, dan radang yang terus menerus, namun tidak ditemukan kanker kandung empedu pada penelitian ini.

Data keseluruhan memperlihatkan pasien dengan batu kolesterol disertai radang kronik pada 24 orang (77,4%), pasien dengan batu pigmen disertai radang kronik 6 orang (19,4%), dan pasien dengan batu campuran disertai radang kronik 1 orang (3,2%). Pasien dengan batu kolesterol disertai perubahan mukosa berupa radang kronik dan hiperplasia didapati pada 5 (71,4%) orang, dan pasien dengan batu pigmen dan perubahan mukosa berupa radang kronik dan hiperplasia 2 (28,6%) orang.

Hasil analisis dengan uji  $X^2$  (chi-square) diperoleh  $X^2 = 0,483$  dengan  $P =$

0,392 ( $P > 0,05$ ) yang menyatakan tidak terdapat hubungan antara jenis batu dan perubahan mukosa kandung empedu pada pasien batu kandung empedu.

Meskipun perubahan mukosa terjadi pada semua pasien dalam penelitian ini, namun hubungan antara jenis batu dan perubahan mukosa yang terjadi masih belum bisa ditegakkan karena tidak didapatkan adanya hubungan bermakna antara jenis batu tertentu dengan perubahan pada mukosa kandung empedu.

## SIMPULAN

Dari hasil analisis batu secara makroskopik pada penelitian ini didapatkan 3 jenis batu kandung empedu, yaitu: batu kolesterol (tersering), batu pigmen, dan batu campuran. Gambaran histopatologik semua spesimen kandung empedu menunjukkan perubahan mukosa kandung empedu berupa radang kronis dan hiperplasia. Penemuan secara insidental terhadap kanker kandung empedu tidak ada.

Batu kandung empedu menyebabkan perubahan pada mukosa kandung empedu namun tidak ditemukan bukti adanya hubungan antara jenis batu dengan perubahan mukosa kandung empedu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Lambou S, Heller SJ.** Lithogenesis and bile metabolism. *Surgical Clinics of North American*. 2008;88:1175-94.
2. **Baidya R, Sigdel B, Baidya NL.** Histopathological changes in gallbladder mucosa associated with cholelithiasis. *Journal of Pathology of Nepal*. 2012;2:224-5.
3. **Shaffer EA.** Epidemiology of gallbladder stone disease. *Canada Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(6):981-96.
4. **Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Buchler MW, et. al.** TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:8-23.
5. **Mullhaupt B.** Natural history and pathogenesis of gallstone. *Clavien PA,*

- Ballie J, editors. In: Disease of the Gall Bladder and Bile Duct. Diagnosis and Treatment (2nd ed.). Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006; p. 219-28.
6. **Bawahab MA, El Maksoud AWM, Al Amri FS, Ali HF, Al Salman AN.** Does routine histopathological examination of gallbladder after simple cholecystectomy add additional value. Bahrain medical bulletin. 2013;35(4):193-5.
  7. **Kalita D, Pant L, Singh S, Jain G, Kudesia M, Gupta K, et al.** Impact of routine histopathological examination of gallbladder specimens on early detection of malignancy. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14(5):3315-8.
  8. **Heim MH.** Epidemiology of disease of the bile duct and gallbladder. Clavien PA, Ballie J, editors. In: Disease of the Gallbladder and Bile Duct. Diagnosis and Treatment (2nd ed.). Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006; p. 58-67.
  9. **Mohan H, Punia RS, Dhawan SB.** Morphological spectrum of gallstone disease in 1100 cholecystectomies in North India. Indian J Surg. 2005;67(3):140-2.
  10. **Zuhair M, Mumtaz R.** Histological Changes of Gall Bladder Mucosa: Correlation with Various Types of Cholelithiasis. Iraqi J. Comm. Med. 2011;24(3):234-40.
  11. **Pham TH, Hunter JG.** Gallbladder and the extra hepatic biliary system. In: Schwartz Principles of Surgery (10th ed.). New York: Mc Grawhill, 2014; p. 1309-40.
  12. **Kaur A, Dubey VK, Mehta KS.** Gallbladder mucosal changes associated with chronic cholecystitis and their relationship with carcinoma gallbladder. JK Science. 2012;14(2):89-92.
  13. **Zaki M, Al Refeidi A.** Histological changes in the human gallbladder epithelium associated with gallstones. OMJ. 2009;24(4):269-73.
  14. **Roa I, Araya J, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al.** Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. Gastroenterology. 1996;111:232-36.
  15. **Barreto SG, Dutt A, Chaudhary SA.** A genetic model for gallbladder carcinogenesis and its dissemination. Annals of Oncology. 2014;25(6):1-12. DOI: 10.1093/annonc/mdu006.
  16. **Khanna R, Chansuria R, Kumar M, Shukla HS.** Histological changes in gallbladder due to stone disease. Indian J Surg. 2006;68(4):201-4.
  17. **Mathur SK, Duhan A, Singh S, Aggarwal M, Aggarwal G, Sen R, et al.** Correlation of gallstone characteristics with mucosal changes in gall bladder. Tropical Gastroenterology. 2012;33(1): 39-44.
  18. **Vani BR, Deepak KB, Srinivasa MV, Padma PK.** Histopathological examination of all resected gall bladder specimens-requisite or redundant? Advanced Laboratory Medicine International. 2013;3(3):35-9.
  19. **Seretis C, Lagoudianakis E, Gemenetis G, Seretis F, Pappas A, Gourgiotis S.** Metaplastic changes in chronic cholecystitis: implications for early diagnosis and surgical intervention to prevent the gallbladder metaplasia-dysplasia carcinoma sequence. J Clin Med Res. 2014;6(1):26-29.