



Bayi Kuning, **AWAS** **ATRESIA** **BILIER!**



Bagus Setyoboedi | Sjamsul Arief
Rendi Aji Prihaningtyas | Firyal Nadiah Rahmah

Bayi Kuning,
AWAS
ATRESIA
BILIER!

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Bayi Kuning, AWAS ATRESIA BILIER!

Bagus Setyoboedi
Sjamsul Arief
Rendi Aji Prihaningtyas
Firyal Nadiah Rahmah



BAYI KUNING, AWAS ATRESIA BILIER!

Bagus Setyoboedi ... [et al.]

ISBN 978-602-473-936-2 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Zadina Abadi)
Layout (Bagus Firmansah)
Cover (Roy Wahyudi)
AUP (1293/03.23)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



Prakata

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Swt. atas rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul "Bayi Kuning, Awas Atresia Bilier!". Penulis merupakan pengajar Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang lama berkecimpung, terutama pada penyakit hepatologi anak.

Buku ini berisi pembahasan mengenai gambaran umum tentang bayi kuning, kolestasis, dan atresia bilier. Melalui buku ini diharapkan pembaca dapat memahami tentang atresia bilier dan gejala klinisnya sehingga deteksi dini dapat dilakukan.

Penulis berharap buku ini dapat memberikan pengetahuan tentang bayi kuning, atresia bilier, dan aspek klinisnya, terutama pada tenaga kesehatan sehingga dapat digunakan untuk mempermudah pemahaman dalam deteksi dini atresia bilier pada bayi. Penulis mengucapkan terima

kasih kepada seluruh pihak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo yang membantu terselesaikannya penulisan buku ini.

Buku ini bertujuan memberikan gambaran mengenai kolestasis pada anak dengan pendekatan imunologis dan kolestasis secara umum. Melalui buku ini, diharapkan deteksi dini kolestasis dapat dilakukan sehingga menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat kolestasis. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam pembuatan buku ini sehingga penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan buku ini.

Surabaya, 07 Desember 2022

Penyusun,
Bagus Setyoboedi dkk.



Daftar Isi

Prakata	v
BAB 1 MENGENAL KOLESTASIS	1
BAB 2 EPIDEMIOLOGI KOLESTASIS.....	7
BAB 3 ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI KOLESTASIS	9
BAB 4 DIAGNOSIS KOLESTASIS	17
BAB 5 TATA LAKSANA KOLESTASIS.....	31
BAB 6 IMUNOPATOLOGI PADA KOLESTASIS.....	39
BAB 7 ATRESIA BILIER.....	45
BAB 8 KLASIFIKASI ATRESIA BILIER	51
BAB 9 ETIOLOGI DAN PATOGENESIS ATRESIA BILIER	53
BAB 10 MANIFESTASI KLINIS ATRESIA BILIER.....	73
BAB 11 DIAGNOSIS ATRESIA BILIER	77
BAB 12 TATA LAKSANA DAN PROGNOSIS ATRESIA BILIER.....	85
BAB 13 SKRINING ATRESIA BILIER.....	91
Daftar Pustaka	95
Glosarium.....	105
Tentang Penulis	107



Daftar Gambar

Gambar 1.	Patofisiologi kolestasis	13
Gambar 2.	Algoritme evaluasi kolestasis neonatal	25
Gambar 3.	Paradigma baru pada evaluasi kolestasis pada neonatus	28
Gambar 4.	Tahapan terapi kolestasis	32
Gambar 5.	Reseptor imun bawaan dalam kolangiosit	40
Gambar 6.	Mekanisme obstruksi pada atresia bilier	42
Gambar 7.	Insiden atresia bilier dan asosiasi sindrom	47
Gambar 8.	Klasifikasi atresia bilier menurut <i>The Japanese of Pediatric Surgeons</i>	52
Gambar 9.	Faktor-faktor yang diduga sebagai penyebab pada patogenesis atresia bilier	54
Gambar 10.	Embriogenesis hepar dan saluran empedu manusia	55
Gambar 11.	Peranan sel NK dalam proses inflamasi dan fibrosis pada duktus biliaris	62
Gambar 12.	Inflamasi duktus bilier setelah 7 hari induksi infeksi pada hewan coba atresia bilier	63
Gambar 13.	Gambaran anatomi traktus biliaris pada dua kelompok hewan coba	64
Gambar 14.	Cedera duktus biliaris pada atresia bilier	66
Gambar 15.	Gradien struktur sel imun pada hati dan saluran empedu.....	67
Gambar 16.	Mekanisme imunologis atresia bilier	72
Gambar 17.	Algoritme diagnostik untuk pasien dengan atresia bilier... ..	82
Gambar 18.	Biopsi hati menunjukkan dilatasi saluran portal.....	83
Gambar 19.	Luaran Atresia Biliar	87
Gambar 20.	Kartu Warna Tinja	92



Daftar Tabel

Tabel 1. Etiologi dari kolestasis neonatal	15
Tabel 2. Pemeriksaan kolestasis	18
Tabel 3. Diagnosis banding kolestasis neonatal	26
Tabel 4. Penyebab kolestasis yang dapat diobati.....	28
Tabel 5. Tanda bahaya (<i>Red flag</i>) pada kolestasis	29
Tabel 6. Terapi medis kolestasis	34
Tabel 7. Suplementasi vitamin larut lemak pada bayi dengan kolestasis	37
Tabel 8. Manifestasi Klinis pada <i>biliary atresia splenic malformation syndrome</i>	56
Tabel 9. Manifestasi Klinis Atresia Bilier	74
Tabel 10. Gambaran laboratorium pada atresia bilier.....	74
Tabel 11. Kriteria <i>Biliary atresia diagnostic score</i>	78
Tabel 12. Klasifikasi Atresia Bilier Berdasarkan Klinis.....	79
Tabel 13. Diagnosis banding bayi ikterus	84
Tabel 14. Dosis vitamin awal yang direkomendasikan untuk vitamin yang larut dalam lemak dan asam ursodeoksikolat ...	88

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes. The image is overlaid with a semi-transparent yellow rectangle. The text 'Bab 1' is centered over the feet, and a larger yellow rectangle below it contains the title 'Mengenal Kolestasis'.

Bab

1

Mengenal Kolestasis

Kolestasis merupakan penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas dan indikasi utama untuk transplantasi hati pada anak. Kolestasis didefinisikan sebagai stagnasi, atau setidaknya terdapat pengurangan yang nyata dalam sekresi dan aliran empedu. Kolestasis dapat disebabkan oleh gangguan fungsional dari hepatosit dalam sekresi empedu dan/atau karena terdapat obstruksi pada setiap tingkat jalur ekskresi empedu, mulai dari tingkat sel parenkim hati pada membran basolateral (sinusoidal) dari hepatosit hingga ke ampula Vater di duodenum (Contreras-Omaña dkk., 2022). Menurut studi yang dilaporkan sebelumnya, perkiraan insiden terjadinya kolestasis adalah 1 dari 2.500 bayi baru lahir di seluruh dunia yang disebabkan oleh berbagai macam etiologi. Kolestasis dapat disebabkan akibat gangguan bedah dan non-bedah. Kolestasis dapat muncul pada bayi yang lebih tua dan anak-anak dengan etiologi yang meliputi

infeksi, kelainan anatomi sistem bilier, endokrinopati, kelainan genetik, kelainan metabolik, paparan toksin dan obat, kelainan vaskular, proses neoplastik, serta penyebab yang tidak diketahui (Feldman dan Sokol, 2019). Kolestasis dapat disebabkan oleh penyakit seperti atresia bilier, *sindrom Alagille*, kolestasis intrahepatik progresif, kelainan pada duktus termasuk sindrom Caroli dan fibrosis hati bawaan, kolangitis sklerosis primer, gangguan sintesis asam empedu, dan penyakit metabolik tertentu (Pereira, 2010; Ortiz-Perez dkk., 2020). Dari berbagai macam etiologi yang mengakibatkan kolestasis neonatus, etiologi yang paling sering diidentifikasi adalah atresia bilier (25–55%). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa di seluruh Amerika Utara dan Eropa, lebih dari sekitar 40% kasus kolestasis pada bayi baru lahir disebabkan oleh penyakit kolangiopati fibroinflamasi, yaitu atresia bilier yang memerlukan diagnosis cepat untuk menghindari cedera *irreversible* pada hati dan untuk memungkinkan hasil terbaik dari intervensi bedah (Karpen, 2020; Feldman dan Sokol, 2020).

Kolestasis pada masa bayi adalah masalah yang jarang tetapi berpotensi serius yang menunjukkan disfungsi hepatobilier. Pada kolestasis, terjadi gangguan aliran empedu yang mengakibatkan retensi zat empedu di dalam hati yang biasanya diekskresikan ke dalam empedu dan ditujukan untuk eliminasi ke dalam lumen usus. Kolestasis umumnya dikenali dengan evaluasi bilirubin, dengan peningkatan bilirubin terkonjugasi (atau direk) yang merupakan petanda yang mudah diidentifikasi dari disfungsi hepatobilier. Kolestasis dan hiperbilirubinemia tidak sama. Pada kolestasis, terjadinya gangguan fluks asam empedu dan ekskresi bilirubin terkonjugasi. Oleh karena itu, hiperbilirubinemia terkonjugasi (atau direk) adalah penanda klinis yang praktis pada kolestasis (Pereira, 2010). Membedakan ikterus yang disebabkan oleh kolestasis dari kondisi non kolestasis (seperti ikterus fisiologis pada bayi baru lahir) sangat penting karena ikterus kolestasis bersifat patologis. Oleh karena itu, pasien dengan ikterus kolestasis membutuhkan diagnosis yang cepat dan pemberian terapi yang spesifik sesuai penyebab kolestasis yang terjadi (Jolin-Dahel dkk., 2013; Lauriti dkk., 2014).

Kolestasis dapat diklasifikasikan menjadi bilier (obstruktif pada saluran empedu, gangguan ekstrahepatik, atau intrahepatik) atau hepatoseluler (cacat pada transpor membran, embriogenesis, atau disfungsi metabolik) (Jolin-Dahel dkk., 2013; Lauriti dkk., 2014). Gambaran klinis umum dari gangguan aliran empedu akibat obstruksi bilier atau gangguan metabolisme hepatoseluler memerlukan pendekatan yang luas untuk bayi kolestasis. Ada beberapa faktor risiko yang meningkatkan kejadian kolestasis. Insiden kolestasis neonatus meningkat pada bayi prematur dibandingkan bayi aterm. Kolestasis terkait nutrisi parenteral terjadi pada seperlima neonatus yang menerima nutrisi parenteral selama > 2 minggu. Durasi yang lebih lama dari nutrisi parenteral dan gangguan usus merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya kolestasis akibat nutrisi parenteral pada bayi dan hal ini telah menjadi pertimbangan untuk mengurangi paparan lipid generasi pertama dan kedua. Selain itu, kecil untuk usia kehamilan merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk terjadinya kolestasis neonatal (Champion dkk., 2012).

Bayi kuning atau ikterus secara klinis terbukti ketika kadar bilirubin serum total melebihi 2,5 sampai 3,0 mg/dL (42–51mmol/L). Penentuan visual kadar bilirubin seringkali tidak sesuai. Beberapa penelitian menunjukkan ketidakmampuan orang tua bahkan pengasuh yang berpengalaman untuk memperkirakan tingkat bilirubin serum total bayi secara akurat melalui visual. Oleh karena itu, penilaian visual tidak dapat menentukan apakah ikterus disebabkan oleh hiperbilirubinemia indirek atau direk. Langkah awal yang paling penting dalam mengevaluasi bayi ikterus adalah mengukur kadar bilirubin total dan bilirubin direk (atau terkonjugasi). Penyakit kuning pada usia 2 minggu adalah temuan yang sering terjadi, pada pada 2,4% hingga 15% bayi baru lahir; namun menyingkirkan kondisi kolestasis pada semua bayi baru lahir dengan ikterus pada kunjungan 2 minggu adalah hal yang penting dilakukan walaupun kejadian kolestasis relatif sedikit (Kamath dkk., 2002).

Kolestasis adalah suatu kondisi ketika terjadi penurunan pembentukan ataupun aliran empedu pada tingkat hepatosit atau kolangiosit. Kolestasis secara umum didefinisikan sebagai peningkatan kadar bilirubin serum terkonjugasi > 17 mol/l (1mg/dl) bila total bilirubin < 85,5 mol/l (5mg/dl) atau > 20% dari total bilirubin jika total bilirubin > 85,5 mol/l (Feldman dan Sokol, 2019). Meskipun secara historis ambang batas untuk bilirubin serum terkonjugasi adalah 2 mg/dL, saat ini telah dikurangi menjadi 1 mg/dL. Studi menyebutkan bahwa jika didapatkan kadar bilirubin serum terkonjugasi > 0,3–0,5 mg/dl atau > 10% bilirubin total pada bayi yang berusia 5 hari merupakan hal yang tidak normal dan membutuhkan evaluasi lebih lanjut (Harpavat dkk., 2016) .

Kolestasis dapat disebabkan oleh defek sekretorik hepatoseluler dan/atau kolangioseluler atau dari obstruksi saluran empedu karena lesi duktus, batu, atau tumor. Kolestasis juga dapat dikaitkan dengan mekanisme campuran dalam kondisi, seperti *primary biliary cholangitis* (PBC) atau *primary sclerosing cholangitis* (PSC). Manifestasi klinis utama kolestasis antara lain ikterus, kelelahan, pruritus, dan ditandai dengan kadar ALP yang meningkat 1,67 kali lebih tinggi dari batas atas normal, serta peningkatan kadar γ -*glutamyl transpeptidase* (GGT) (Contreras-Omaña dkk., 2021). Secara klinis, kolestasis dapat menyebabkan retensi konstituen empedu dalam darah. Dua konstituen utama empedu adalah bilirubin dan asam empedu. Jadi secara biokimia, kolestasis ditandai dengan peningkatan serum *Alkaline Phosphatase* (ALP) yang dominan. Secara histologis, retensi bilirubin dalam hepatosit, kanalikuli empedu, atau saluran empedu menyebabkan bilirubinostasis dan secara klinis bermanifestasi sebagai ikterus. Stagnasi asam empedu, di sisi lain, menyebabkan perubahan yang khas di daerah periportal hati yang disebut sebagai stasis kolat dan muncul secara klinis sebagai pruritus. Karena ekskresi bilirubin mengikuti jalur hepatoselular yang berbeda dengan asam empedu, kadar bilirubin serum mungkin normal pada beberapa kasus kolestasis (kolestasis anikterik), dan pasien mungkin hanya mengalami pruritus tetapi tidak ada ikterus. Studi lain

menyebutkan bahwa gambaran yang menonjol dari kolestasis adalah pruritus dan malabsorpsi lemak dan vitamin yang larut dalam lemak (Shah dan John, 2022).

Kolestasis dapat terjadi pada semua kelompok usia. Akan tetapi, pada kelompok neonatus bayi lebih rentan terhadap kolestasis karena imaturitas dari organ hati. Menurut studi yang dilaporkan sebelumnya, perkiraan insiden terjadinya kolestasis adalah 1 dari 2.500 bayi baru lahir di seluruh dunia. Di antara kasus kolestasis neonatal, ditemukan sebanyak 25–55% adalah kasus atresia bilier (Feldman dan Sokol, 2019). Data epidemiologi mengenai kolestasis neonatal di Indonesia masih belum banyak dilaporkan. Menurut studi yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, atresia bilier merupakan penyebab tersering dari kolestasis obstruktif yang ditemukan (> 90%) (Waiman dan Oswari, 2016).

Manifestasi klinis dari kolestasis neonatal dapat beragam, mulai dari perubahan warna kekuningan pada kulit hingga gagal hati akut dan kematian. Oleh karena itu, pemeriksaan yang menyeluruh dan lengkap merupakan suatu keharusan yang dilakukan untuk setiap kasus kolestasis neonatal. Adapun temuan yang khas pada bayi yang menderita kolestasis adalah ikterus yang berkepanjangan, adanya sklera ikterik, tinja *acholic*, urine berwarna kuning gelap, dan dapat ditemukan hepatomegali. Hal yang perlu diperhatikan adalah mungkin ada persepsi penurunan ikterus pada minggu-minggu pertama setelah kelahiran karena komponen bilirubin indirek (pada ikterus terkait ASI) yang menurun, yang seolah-olah memberikan anggapan bahwa ikterus sembuh dan tidak perlu dievaluasi lebih lanjut. Jika didapatkan ikterus setelah usia 2 minggu pada bayi yang diberi ASI atau pada usia 2 minggu pada bayi yang diberi susu formula, maka pemeriksaan fraksinasi bilirubin serum perlu dilakukan untuk membedakan kuning akibat hiperbilirubinemia tidak langsung terkait ASI atau kolestasis. Jika didapatkan hiperbilirubinemia terkonjugasi, evaluasi lebih lanjut untuk penyebab hepatobilier harus segera dilakukan (Feldman dan Sokol, 2020).

Feses *acholic* yang ditemukan pada bayi harus selalu dievaluasi lebih lanjut. Beberapa bayi mungkin mengalami koagulopati akibat malabsorpsi dan defisiensi vitamin K dan disertai perdarahan atau memar. Koagulopati juga dapat disebabkan oleh gagal hati, yang menunjukkan gangguan metabolisme hati yang berat (seperti pada *respiratory chain deficiency disorders*) atau sirosis dan penyakit hati stadium akhir (seperti pada hemokromatosis neonatus). Splenomegali dapat diamati pada bayi yang memiliki sirosis dan hipertensi portal, *storage diseases*, dan gangguan hemolitik. Kelainan neurologis termasuk iritabilitas, lesu, nafsu makan yang buruk, hipotonia, atau kejang dapat menunjukkan sepsis, perdarahan intrakranial, metabolisme (termasuk sindrom Zellweger) dan gangguan mitokondria, atau disfungsi hati yang parah yang mengakibatkan hiperamonemia dan ensefalopati. Adapun berat lahir rendah, trombositopenia, petekie, purpura, dan korioretinitis sering dikaitkan dengan infeksi kongenital. Dismorfisme wajah mungkin menunjukkan kelainan kromosom atau *sindrom Alagille*. Massa yang teraba di kuadran kanan atas dapat mengindikasikan kista koledokus. Murmur jantung meningkatkan kemungkinan *sindrom Alagille* atau atresia bilier. Meskipun 20% pasien atresia bilier akan memiliki malformasi kongenital ekstrahepatik lainnya (termasuk anomali jantung, situs inversus, malrotasi usus, garis tengah hati, dan polisplenia atau asplenia), sebagian besar pasien dengan atresia bilier akan tampak normal pada satu bulan pertama setelah lahir dan dari pemeriksaan fisik tidak ditemukan tanda khas yang menunjukkan atresia bilier (Feldman dan Sokol, 2013).

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

2

Epidemiologi Kolestasis

Diagnosis paling umum pada bayi yang menunjukkan bukti klinis atau biokimia penyakit hati adalah hepatitis neonatal idiopatik jinak yang mencakup hingga 40% kasus, dengan tingkat insiden dilaporkan antara 1 dalam 4.800 dan 1 dari 9.000 kelahiran hidup. Atresia bilier adalah penyakit hati pada bayi baru lahir yang memengaruhi saluran empedu intra dan ekstrahepatik, dengan tingkat insiden dilaporkan antara 1 dalam 8.000 hingga 1 dalam 21.000 kelahiran hidup. Atresia bilier merupakan indikasi utama transplantasi hati pada anak. Riwayat alami penyakit ini bervariasi, dengan tingkat perkembangan dan hasil yang tidak dapat diprediksi. Diagnosis atresia bilier cukup sulit karena bayi memiliki gejala klinis yang tidak dapat dibedakan dari Hepatitis Neonatal. Diagnosis pasti atresia bilier dibuat dengan kolangiogram operatif, di mana biopsi hati dilakukan untuk menilai tingkat fibrosis hati. Jika diagnosis atresia bilier dikonfirmasi, maka

portoenterostomi (prosedur Kasai) biasanya dilakukan sebelum 100 hari kehidupan. Namun, keberhasilan pembentukan drainase empedu dengan prosedur ini bervariasi dan hingga 40% anak-anak akan mengalami fibrosis yang signifikan dan berkembang menjadi transplantasi hati dalam beberapa tahun pertama kehidupan. Gangguan resesif autosomal defisiensi alfa-1-antitripsin memengaruhi 1 dari 1.800 kelahiran hidup dan merupakan penyebab genetik paling umum dari penyakit hati pada anak-anak (Emerick dan Whittington, 2006; Petersen, 2006).

Pada tahun 1997 dan 1998, empat gen penting diidentifikasi yang mengarah pada pemahaman yang lebih jelas tentang penyebab tiga bentuk *progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC) dan *Alagille syndrome* (ALGS). Kelainan genetik yang berperan dalam aliran empedu dianggap juga memiliki peran dalam terjadinya kolestasis. Selain ALGS dan mutasi tertentu pada ABCB4, yang dapat menyebabkan penyakit sebagai mutasi heterozigot, penyakit kolestasis genetik lainnya bersifat resesif autosomal. Studi saat ini sedang menganalisis cacat gen yang memberi dampak secara langsung. Sebagai contoh paling relevan, pengetahuan tentang defek gen memungkinkan terapi pada kolestasis adalah defek pemotongan protein pada ABCB11 yang dapat menyebabkan akumulasi substansial asam empedu intraseluler dan karsinoma hepatoseluler sebelum usia 18 bulan (Perlmutter dkk., 2007).

Atresia bilier adalah penyebab ikterus obstruktif yang paling sering diidentifikasi dalam 3 bulan pertama kehidupan. Prevalensi atresia bilier bervariasi menurut lokasi di seluruh dunia: ~1 dari 6000 kelahiran hidup di Taiwan, 1 dari 12.000 di Amerika Serikat, 1 dari 19.000 di Kanada, dan 1 dari 18.000 di Eropa. Ada 3 klasifikasi atresia bilier: bentuk nonsindrom (84%), yang paling umum; atresia bilier dengan setidaknya 1 malformasi tetapi tanpa cacat lateralitas (misalnya, situs inversus) (6%); dan atresia bilier sindromik dengan defek lateralitas (10%). Pada 2 kelompok terakhir memiliki anomali terkait organ lainnya terutama pada sistem kardiovaskular (16%) dan gastrointestinal (14%), tetapi kelompok tanpa cacat lateralitas memiliki anomali genitourinari yang lebih sering (Fawaz dkk., 2017).



Bab

3

Etiologi dan Patofisiologi Kolestasis

Kolesterol adalah prekursor untuk sintesis asam empedu. Di dalam hepatosit, kolesterol diubah menjadi asam empedu primer asam kolat (CA) dan *asam chenodeoxycholic* (CDCA) oleh jalur biokimia kompleks yang melibatkan sejumlah enzim hati yang berbeda dalam jalur "netral" (klasik) atau "asam" jalur sintesis asam empedu. Pada jalur netral, kolesterol dimodifikasi dengan penambahan gugus hidroksil pada posisi C-7 oleh enzim spesifik hati mikrosomal sitokrom P450 kolesterol *7 α -hidroksilase* (CYP7A1) (Heubi dkk, 2018). Dalam jalur asam, yang memberikan kontribusi signifikan terhadap produksi asam kenodeoksikolat, enzim sitokrom P450 mitokondria (*sterol 27-hidroksilase*, CYP27A1), menyebabkan oksidasi rantai samping awal kolesterol. Setelah langkah-langkah awal ini dalam jalur netral atau asam, modifikasi lanjutan terjadi yang menghasilkan produk akhir asam kolat atau asam kenodeoksikolat (Li

dan Dawson, 2019). Pada jalur netral, produk *12 α -hidroksilasi* (oleh sitokrom mikrosomal spesifik hati P450 *12 α -hidroksilase*, CYP8b1) mengarahkan zat antara pada produksi asam kolat sehingga penting dalam menentukan rasio produksi asam kolat terhadap asam kenodeoksikolat. Rasio asam kolat dengan asam kenodeoksikolat bervariasi selama perkembangan manusia. Secara khusus, empedu janin memiliki dominasi asam *chenodeoxycholic* dengan rasio cholic: asam *chenodeoxycholic* dilaporkan $\sim 0,85$ menunjukkan aktivitas diubah dari enzim *12 α -hidroksilase*, atau jalur alternatif produksi asam empedu selama kehidupan janin. Neonatus dan orang dewasa memiliki dominasi asam kolat, tetapi rasio asam kolat:*chenodeoxycholic* yang sangat berbeda masing-masing $\sim 2,5$ dan $1,6$ (Hofmann dkk., 2005).

Setelah asam empedu primer diproduksi, mereka dikonjugasikan menjadi glisin atau taurin sebagian besar di dalam peroksisom. Beberapa defisiensi kongenital enzim yang terlibat dalam jalur sintesis asam empedu telah dijelaskan, secara luas disebut defek sintesis asam empedu. *Bile acid synthesis disorders* (BASD) termasuk penyakit yang ditandai dengan defek enzim tunggal (SED) dalam protein jalur sintesis asam empedu, atau penyakit pembentukan peroksisom, seperti gangguan spektrum *Zellweger* yang dapat menyebabkan akumulasi zat antara asam empedu beracun dan dapat muncul sebagai kolestasis yang signifikan dalam periode baru lahir. Bayi baru lahir memiliki predominan asam empedu terkonjugasi taurin, sedangkan bayi yang lebih tua dan orang dewasa memiliki predominan asam empedu terkonjugasi glisin (Wagner dkk., 2010).

Setelah terkonjugasi, asam empedu harus disekresikan ke dalam lumen kanalikuli untuk menjadi komponen empedu yang pada akhirnya akan diekskresikan ke dalam lumen usus. Asam empedu disekresikan melintasi membran kanalikuli melalui transporter ATP yang dikenal sebagai pompa ekspor garam empedu (BSEP) yang dikodekan oleh gen *ABCB11*. Mutasi pada *ABCB11* menyebabkan *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis* (PFIC) tipe 2 pada manusia. Setelah

disekresikan, asam empedu dapat mengalami sirkulasi "kolehepatik", yakni asam empedu dapat diserap kembali melintasi perbatasan kolangiosit dan diangkut kembali ke hepatosit atau sirkulasi portal. Mekanisme yang diusulkan dari "shunting kolehepatik" ini kemungkinan sangat relevan untuk turunan asam empedu spesifik termasuk asam *nor-ursodeoxycholic* (Fiorucci dkk., 2004).

Sekitar 5% sel di hati adalah kolangiosit; sel-sel epitel bersilia ini melapisi pohon bilier, jaringan rumit dari saluran-saluran empedu yang saling berhubungan yang diameternya bertambah dari saluran-saluran Hering ke saluran-saluran empedu ekstrahepatik. Kolangiosit yang melapisi duktus interlobularis besar dan duktus mayor sebagian besar terlibat dalam fungsi sekretorik, sedangkan kolangiosit yang melapisi cabang duktus biliaris yang lebih kecil, kolangiol, dan duktus Hering berperan dalam respons inflamasi dan proliferasi. Setiap kolangiosit memiliki silia primer yang memanjang dari membran plasma apikal ke dalam lumen duktus dan mengatur fungsi mekanosensor, osmosensor, dan kemosensor. Silia mendeteksi dan memberi sinyal perubahan aliran empedu dan osmolalitas (Fickert dkk, 2009).

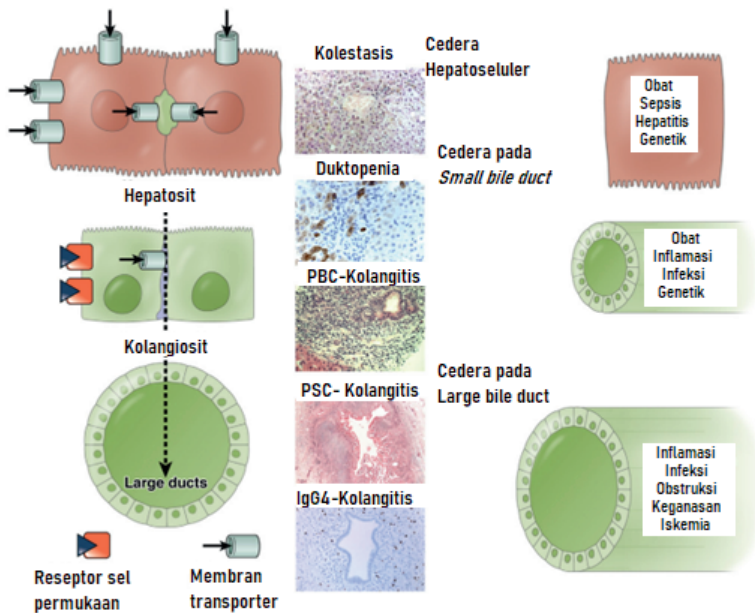
Stimulasi kolangiosit melalui rute parakrin dan endokrin menyebabkan sekresi air dan alkalinisasi bilier. Proses integrasi rangsangan prosekretorik (sekrelin, glukagon, polipeptida usus vasoaktif, asetilkolin, bombesin) dan antisekresi (somatostatin, endotelin-1) melibatkan *adenil siklase transmembran* yang mengatur konsentrasi intraseluler $3'$, $5'$ -siklik monofosfat. Protein transpor basolateral (sinusoidal) dan kanalikuli (apikal) memindahkan asam empedu dari darah sinusoidal ke kanalikuli dalam sirkulasi enterohepatik yang sangat efisien dan teregulasi. *Nuclear receptor* mengatur transkripsi gen yang mengkode protein yang terlibat dalam sistem transportasi hepatobilier, sintesis asam empedu, detoksifikasi asam empedu, dan fibrogenesis. *Nuclear receptor* ini termasuk *reseptor farnesoid X*, *reseptor pregnane X*, reseptor vitamin D, dan reseptor androstan konstitutif. Asam empedu diinternalisasi melintasi membran basolateral hepatosit oleh

kotransporter Na^+ /*taurocholate* dan protein pengangkut anion organik (OATP2/OATP1B1); transporter ini juga memediasi *uptake* hepatik dari banyak obat. Polimorfisme genetik dalam gen yang mengkode transporter ini, SLC01B1, berhubungan dengan kadar bilirubin total pada individu sehat dan perkembangan miopati yang diinduksi statin. Ekspor aktif ke dalam empedu dimediasi oleh pompa ekspor garam empedu kanalikuli (ABCB11) dan pompa ekspor konjugat kanalikuli (MRP2). MRP2 mengatur ekskresi kanalikuli dari anion organik, seperti bilirubin. Pembentukan misel campuran dalam empedu hasil dari adanya asam empedu, kolesterol, dan fosfatidilkolin, dan pompa ekspor fosfolipid, *Multidrug resistance protein 3* (MDR3), secara aktif terlibat dalam mengendalikan proses tersebut (Fiorucci dkk., 2004; Fickert dkk., 2009).

Proliferasi bilier berkontribusi pada inisiasi dan progresi fibrosis hati. Kolangiosit biasanya tidak berproliferasi karena mereka secara konstitutif mengekspresikan inhibitor kinase bergantung *cyclin p27*, *Bbcl2*, *Bcl-xL*, dan *Mcl-1*. Sebagai respons terhadap kerusakan hati, hormon gastrointestinal (GI) dan neuroendokrin, dan faktor pensinyalan autokrin dan parakrin, kolangiosit berproliferasi serta memperoleh fenotipe sekretori neuroendokrin. Dalam "reaksi duktular," populasi sel epitel yang diperluas terakumulasi pada antarmuka pohon bilier dan hepatosit, bersama dengan proliferasi duktus yang sudah ada sebelumnya, aktivasi sel progenitor, dan munculnya hepatosit perantara. *Integrin $\alpha\beta6$* diregulasi dalam proliferasi epitel saluran empedu dan mendorong fibrogenesis melalui adesi ke fibronektin dan aktivasi autokrin/parakrin dari faktor pertumbuhan transformasi $\beta1$ (König dkk., 2006; Chen dkk., 2008).

Ketidakseimbangan antara kematian kolangiosit (melalui apoptosis atau nekrosis) dan proliferasi menyebabkan hilangnya duktus dan fibrosis. Pada penyakit bilier lanjut, kolangiosit kehilangan kemampuan untuk berproliferasi; pada duktopenia progresif, terdapat lebih banyak apoptosis daripada proliferasi. Apoptosis berkontribusi pada hilangnya saluran dan diinduksi oleh sinyal seperti aktivasi reseptor, cedera yang

dimediasi imun, stres oksidatif, infeksi, dan racun. Apoptosis juga mendorong fibrogenesis, dengan sisa-sisa apoptosis berkontribusi pada aktivasi sel-sel stelata hati. Kolangiosit adalah sumber epitel utama faktor nekrosis tumor di hati, mediator proinflamasi yang mengaktifkan pembelahan caspase dan apoptosis tetapi juga memediasi kelangsungan hidup sel melalui aktivasi faktor transkripsi faktor nuklir B. Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa kombinasi faktor nekrosis tumor- α , *interleukin* (IL)-1, IL-6, dan *interferon gamma* menghambat 3 β , 5 β -siklik monofosfat- tergantung sekresi duktus. Faktor *nkB*, yang diatur oleh *I-kB* dan kinasenya (IKKs), mengatur respons imun dan inflamasi; ini melindungi terhadap kematian yang diinduksi sitokin dan kerusakan oksidatif. Tikus dengan gangguan pada IKK1 dan IKK2 atau IKK1 dan NEMO (modulator esensial faktor B inti) menderita penyakit kuning dan kolangitis yang berat, yang ditandai dengan kerusakan inflamasi *small bile duct* (Chuang dkk., 2009; Glaser dkk., 2009). Gambaran patofisiologi kolestasis dijelaskan pada Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi kolestasis
(Sumber: Chuang dkk., 2009; Glaser dkk., 2009)

Gambar 1 menjelaskan kolestasis dan cedera hepatobilier. Etiologi penyakit hati kolestasis terkait dengan lokasi kerusakan hepatobilier. Produksi empedu adalah proses kompleks yang melibatkan hepatosit dan kolangiosit; sejumlah pengangkut asam empedu yang berbeda mengoordinasikan pembentukan empedu, dengan berbagai reseptor permukaan sel pada kolangiosit yang mengatur sekresi dan fungsi kolangiosit. Representasi histologis penyakit hati kolestasis yang menggambarkan kolestasis hati hambar pada cedera obat, kolangitis limfositik saluran empedu kecil dari PBC, duktopenia seperti yang diilustrasikan oleh *imunostaining* untuk keratin, keterlibatan saluran empedu besar klasik yang terlihat pada PSC (kolangitis obliteratif), dan pewarnaan imunokimia yang menunjukkan IgG4-sel plasma positif yang mengelilingi saluran empedu pada kolangitis terkait IgG4 (Chuang dkk., 2009; Glaser dkk., 2009).

Kolestasis neonatal dapat disebabkan oleh berbagai macam etiologi yang meliputi infeksi, kelainan anatomi sistem bilier, endokrinopati, kelainan genetik, kelainan metabolik, paparan toksin dan obat, kelainan vaskular, proses neoplastik, serta penyebab yang tidak diketahui (Feldman dan Sokol, 2019). Dari berbagai macam etiologi yang mengakibatkan kolestasis neonatus tersebut, etiologi yang paling sering diidentifikasi adalah atresia bilier (25–55%), kelainan genetik (25%), kelainan metabolik (20%), dan defisiensi *alfa-1-antitrypsin* (A1AT) (10%). Sebelumnya, *idiopathic neonatal hepatitis* (INH) adalah penyebab paling umum dari kolestasis neonatal, dengan insiden yang dilaporkan 1 dari 4.800 hingga 1 dari 9.000 kelahiran hidup. Akan tetapi, seiring dengan ditemukannya metode diagnostik yang lebih maju, insidensi INH telah menurun. Pada bayi yang lahir prematur dan pada mereka yang memiliki *short bowel syndrome* (SBS) atau gagal usus, kolestasis terkait nutrisi parenteral/*parenteral nutrition-associated cholestasis* (PNAC) umumnya berkembang pada mereka yang menerima nutrisi parenteral (PN) selama lebih dari 2 sampai 4 minggu (Feldman dan Sokol, 2013).

Kolestasis neonatal dapat diklasifikasikan menjadi kolestasis intrahepatik atau ekstrahepatik, bergantung pada tingkat obstruksi dari aliran empedu. Kolestasis intrahepatik atau kolestasis fungsional dapat disebabkan oleh penyakit yang melibatkan sel parenkim hati dan/atau saluran empedu intrahepatik. Kolestasis intrahepatik selanjutnya dapat diklasifikasikan sebagai kolestasis intralobular (penyakit sel parenkim hati dan molekul pengangkut) dan ekstralobular (penyakit yang melibatkan saluran empedu intrahepatik). Kolestasis ekstrahepatik atau kolestasis obstruktif dapat disebabkan oleh blok ekskresi di luar hati, bersama dengan saluran empedu ekstrahepatik (Chen dkk, 2018; Hasan dkk, 2018).

Berdasarkan sebuah studi meta-analisis yang terdiri dari 17 studi yang mencakup 1.692 bayi, hepatitis neonatal idiopatik (INH) diamati pada 26%, atresia bilier ekstrahepatik pada 26%, infeksi pada 12%, kolestasis terkait *total parenteral nutrition* (TPN) pada 6,5%, penyakit metabolik pada 4,37%, defisiensi A1AT pada 4,14%, dan hipoksia/iskemia perinatal pada 4% bayi dengan kolestasis neonatal. Di antara infeksi dan gangguan metabolisme, *cytomegalovirus* (CMV) dan galaktosemia (37% dari gangguan metabolisme) adalah penyebab paling umum yang dapat diidentifikasi. Adapun penyebab kolestasis neonatal dapat disebabkan oleh beberapa hal berikut sebagaimana yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Etiologi dari kolestasis neonatal

Penyebab kolestasis pada neonatus

Infeksi

Virus, bakteri, spiroseta dan parasite

Toxin

Obat-obatan, endotoksin, nutrisi parenteral penyebab kolestasis dan produk herbal

Endokrin

Hipotiroid dan panhipopituitari

Imun

Gestational alloimmune liver disease

Penyebab kolestasis pada neonatus

Obstruksi anatomis

Atresia bilier, kista koledokus, kolelitiasis, sumbatan bilier, inspissated bile, perforasi spontan saluran empedu dan tumor

Lainnya

Idiopathic neonatal hepatitis (transient neonatal cholestasis), gangguan saluran kardiovaskuler, haemophagocytic lymphohistiocytosis, keganasan and lupus kongenital

Genetik dan metabolik

- Defisiensi **α 1 - Antitripsin** (SERPINA1)
- Alagille syndrome (JAG1 dan NOTCH2)
- Arthrogyrosis—disfungsi renal—sindroma kolestasis (VP5338 and VIPAR)
- Caroli disease dan fibrosis hepar kongenital (PKHD1)
- Kromosomal (trisomi 21; Sindrom Turner)
- Defisiensi sitrin (SLC25A13)
- Kistik fibrosis (CFTR)
- Gangguan sintesis asam empedu (AKR1D1, AMACR, CYP7B1, HSD3B7, CYP7A1 dan CYPZ7A1)
- Gangguan konjugasi asam empedu (BAAT dan SLC27A5)
- Gangguan oksidasi asam lemak (SCAD dan LCAD)
- Galaktosaemia (GALT)
- Gangguan penyimpanan glikogen tipe IV (GBE1)
- Intoleransi fruktosa herediter (ALDOB)
- Gangguan rantai respirasi mitokondria (DGUOK, MPV17 dan POLG)
- Iktiosis neonatus—sindroma kolangitis sklerosis (CLDN1)
- Kolangitis sklerosis neonatus (DCDC2)
- Niemann—Pick disease type C (NPC1 dan NPC2)
- Gangguan peroxisomal (PEX1, PEX6, PEX10, PEX118, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5 dan PEX7)
- Progressive familial intrahepatic cholestasis (ATP881, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B dan UNC45)
- Lipid storage diseases (SCP2)
- Tirosinaemia (FAH)
- Gangguan siklus urea

(Sumber: Feldman dan Sokol, 2019; Feldman dan Sokol, 2020)

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

4

Diagnosis Kolestasis

Anamnesis meliputi riwayat prenatal dan bayi yang terperinci merupakan hal mendasar yang harus ditanyakan, termasuk skrining neonatal dan pengobatan yang didapatkan, termasuk suplementasi vitamin K. Rincian riwayat nutrisi harus dicatat serta waktu buang air besar pertama, untuk memastikan kemungkinan adanya pengeluaran mekonium yang tertunda yang dapat terjadi pada pasien dengan *cystic fibrosis* (CF). Anamnesis juga harus mendapatkan informasi secara sistematis tentang timbulnya ikterus, perubahan pigmentasi tinja, dan warna urine. Penting untuk mengidentifikasi riwayat tinja pucat atau *acholic* dan sangat dianjurkan untuk mengamati pigmen tinja. Orang tua dan tenaga kesehatan seringkali menilai pigmentasi tinja secara subjektif dan tinja pucat yang tidak normal sering disalahartikan sebagai normal. Tinja *acholic* diidentifikasi dengan benar hanya oleh 63% penyedia layanan kesehatan.

Oleh karena itu, gambar warna tinja dapat membantu dalam meninjau riwayat dan memastikan kurangnya pigmentasi tinja pada anak-anak dengan dugaan penyakit hati. Di Taiwan, penggunaan kartu warna tinja terbukti efektif dengan sensitivitas 95,2% untuk mendeteksi adanya tinja berwarna pucat (van Mil, 2005; Lu dkk., 2014).

Tabel 2. Pemeriksaan kolestasis

Tahap 1:	<p>Evaluasi setelah kolestasis didiagnosis untuk mengidentifikasi gangguan yang dapat diobati serta untuk menentukan tingkat kerusakan hati.</p> <p>Darah—CBC diferensial, INR, AST, ALT, AP, GGTP, TB, DB (atau bilirubin terkonjugasi), albumin dan glukosa. Periksa fenotipe <i>α-1-antitrypsin</i>, TSH, T4 jika hasil skrining bayi baru lahir tidak tersedia</p> <p>Urine—urinalisis, kultur, zat pereduksi (singkirkan galaktosemia)</p> <p>Pertimbangkan kultur bakteri darah, urine dan cairan lain terutama jika bayi sakit secara klinis.</p> <p>Verifikasi hasil gangguan yang dapat diobati (seperti <i>galaktosemia</i> dan <i>hipotiroidisme</i>) dari skrining bayi baru lahir</p> <p>USG abdomen pada saat puasa</p>
Tahap 2:	<p>Evaluasi yang ditargetkan bersama dengan ahli gastroenterologi/hepatologi anak</p> <p>Umum—nilai TSH dan T4, asam empedu serum, serta kortisol</p> <p>Pertimbangan etiologi spesifik</p> <p>Metabolik—amonia serum, kadar laktat, kolesterol, sel darah merah <i>galaktosa-1-fosfat uridiltransferase</i>, urine untuk <i>suksinilaseton</i> dan asam organik.</p> <p>Pertimbangkan pemeriksaan urine untuk melihat profil spesies garam empedu—pengujian asam nukleat langsung melalui PCR untuk CMV, HSV, listeria</p> <p>Genetika—dalam diskusi dengan ahli gastroenterologi/hepatologi anak, dengan ambang batas rendah untuk panel gen atau <i>sequencing exome</i></p> <p>Analisis klorida keringat (tingkat tripsinogen imunoreaktif serum atau pengujian genetik CFTR yang sesuai</p> <p>Pencitraan</p> <p>CXR—penyakit paru-paru dan jantung</p> <p>Tulang belakang—kelainan tulang belakang (seperti vertebra berbentuk kupu)</p> <p>Ekokardiogram—mengevaluasi anomali jantung yang terlihat pada <i>sindrom Alagille</i></p> <p>Kolangiogram</p> <p>Biopsi hati (waktu dan pendekatan akan bervariasi sesuai dengan institusi dan keahlian)</p>

(Sumber: van Mil, 2005; Lu dkk., 2014)

Dokter yang melakukan pemeriksaan fisik tidak hanya fokus pada abdomen tetapi juga harus mempertimbangkan tanda-tanda ekstrahepatik, seperti gambaran dismorfik, pertumbuhan yang buruk, gejala dermatologis, neurologis, atau paru. Palpasi abdomen menunjukkan adanya hepatomegali yang mencurigakan untuk diagnosis atresia bilier, sering kali dengan lobus tengah atau kiri yang menonjol. Splenomegali pada atresia bilier muncul setelah periode bayi baru lahir, dan jika ada pada usia muda 2 sampai 4 minggu harus menunjuk ke arah penyakit lain seperti gangguan hematologi. Pemeriksaan jantung adalah salah satu kunci, karena penemuan murmur mungkin menunjukkan *sindrom Alagille* atau anomali jantung yang berhubungan dengan atresia bilier (misalnya, defek septum). Untuk berbagai penyebab, gagal jantung kanan dapat menyebabkan gangguan aliran vena hepatic, hepatomegali, dan kolestasis. Genitalia hipoplastik (pria) mungkin merupakan ciri *panhipopituitarisme*, tetapi genitalia normal tidak menyingkirkan kondisi ini. Pengamatan langsung warna urine, dan yang paling penting warna tinja, merupakan komponen penting dari penilaian bayi ikterus karena tinja *acholic* dan urine gelap sering menunjukkan adanya kolestasis dan hiperbilirubinemia terkonjugasi. Penting untuk dicatat bahwa tidak ada temuan yang diperoleh dari anamnesis yang cermat atau pemeriksaan fisik terperinci yang unik untuk pasien dengan atresia bilier (Sokol dkk., 2007).

Evaluasi minimum untuk setiap tenaga kesehatan yang menemui bayi dengan penyakit kuning yang muncul setelah usia 14 hari adalah anamnesis riwayat lengkap termasuk riwayat keluarga dan riwayat kehamilan ibu, pemeriksaan fisik, pemeriksaan warna tinja, dan pemeriksaan bilirubin terkonjugasi. Ketika kolestasis dicurigai, pemeriksaan lanjutan harus segera dilakukan. Evaluasi bayi ikterus harus dimulai dengan pemeriksaan fraksinasi bilirubin serum, yaitu bilirubin total dan *direct* (atau terkonjugasi). Tes darah awal yang kritis dan penting adalah pengukuran kadar bilirubin serum terkonjugasi (*direk*), yang jika meningkat, merupakan indikator laboratorium untuk mendukung kolestasis pada usia ini. Bayi yang mengalami kolestasis

umumnya akan memiliki bilirubin direk (atau terkonjugasi) lebih besar dari 2,0 mg/dL, yang akan lebih dari 20% konsentrasi bilirubin total. Data dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dalam 4 hari pertama setelah lahir, batas untuk peningkatan bilirubin terkonjugasi mungkin lebih besar dari 0,8 mg/dL dan lebih dari 8% sampai 10% dari total bilirubin (Harpavat dkk., 2011). Studi lainnya menunjukkan bahwa dalam 14 hari pertama setelah kelahiran, batas untuk peningkatan bilirubin terkonjugasi mungkin lebih besar dari 0,5 mg/dL, dan untuk bilirubin terkonjugasi lebih besar dari 2 mg/dL (Davis dkk., 2011).

Evaluasi tingkat bilirubin direk disertai pemeriksaan lain, yaitu tes biokimia hati dan pemeriksaan standar untuk menilai tingkat keparahan penyakit hati termasuk bilirubin total, *Alanine Aminotransferase* (ALT), *Aspartate Aminotransferase* (AST), *Alkaline Phosphatase* (AP), *Gamma Glutamyl Transpeptidase* (GGT), *Protrombin Time* (PT) dengan rasio normalisasi internasional (INR), glukosa, dan albumin. Peningkatan serum AST tanpa peningkatan substansial pada ALT, bilirubin total, atau bilirubin direk dapat menunjukkan proses hematologi atau gangguan pada otot, karena AST adalah enzim yang ada dalam sel darah merah dan miosit. Nilai GGT biasanya lebih tinggi pada neonatus daripada anak yang lebih tua dan umumnya meningkat selama kolestasis. Beberapa penyakit kolestasis, dengan GGT normal atau rendah, termasuk PFIC tipe 1 (defisiensi ATP8B1) dan 2 (defisiensi ABCB11), gangguan sintesis asam empedu (BASDs) dan tipe *Tight-Junction Protein* (TJP). Kondisi lain termasuk ALGS, PFIC3 (karena defisiensi ABCB4), dan sering, tetapi tidak selalu, atresia bilier sering muncul dengan GGT tinggi. Kadar serum AP umumnya kurang membantu dibandingkan serum GGT dalam evaluasi bayi kolestasis karena kisaran normal kadar serum AP sangat bervariasi pada bayi yang sedang tumbuh. Peningkatan kadar GGT (> 150–200 U/L) sugestif atresia bilier, obstruksi saluran empedu akibat faktor mekanis, kekurangan saluran empedu interlobular, defisiensi A1AT, fibrosis kistik, kolangitis sklerosis neonatal atau PFIC tipe 3. Kadar GGTP yang normal atau rendah (<125 U/L) menunjukkan PFIC tipe 1, 2, 4 –6,

sintesis asam empedu atau gangguan metabolisme (Hirfanoglu dkk., 2014; Feldman dan Sokol, 2020).

Jika didapatkan kolestasis, evaluasi lebih lanjut harus segera dilakukan karena pasien dengan atresia bilier memiliki kemungkinan *outcome* yang lebih baik jika pasien tersebut menjalani operasi Kasai hepatoportoenterostomi sebelum usia 30 hingga 45 hari, dan pada kondisi lain (misalnya, hipotiroidisme) yang memerlukan pengobatan yang cepat. Tingkat enzim hati, termasuk *alanine aminotransferase*, *aspartate aminotransferase*, dan *alkaline phosphatase*, biasanya meningkat pada bayi kolestasis tetapi merupakan prediktor etiologi yang kurang baik. Secara umum, γ -*Glutamyl transpeptidase* (GGT) meningkat selama kolestasis (terutama pada lesi obstruktif ekstrahepatik dan yang melibatkan saluran empedu intrahepatik); akan tetapi, GGT yang rendah atau normal di luar proporsi derajat kolestasis dapat menunjukkan adanya kolestasis intrahepatik familial progresif (PFIC) tipe 1, PFIC tipe 2, kesalahan bawaan sintesis atau metabolisme asam empedu, atau panhipopituitarisme. GGT mungkin didapatkan normal atau meningkat pada PNAC. Kadar baseline albumin, glukosa, dan *protrombin time/international normalized ratio* berguna dalam menilai derajat disfungsi sintesis hati. Koagulopati berat yang tidak responsif terhadap vitamin K parenteral menunjukkan gagal hati sintesis, penyakit metabolik, atau sepsis. Adapun tingkat albumin serum yang rendah dapat mengindikasikan kegagalan sintesis hati, kekurangan gizi, ataupun terdapat hilangnya protein dari ginjal atau usus (Feldman dan Sokol, 2013).

Bergantung pada kondisi klinis, kultur bakteri dari darah dan urine dapat diindikasikan pada kasus kolestasis neonatal. Pencarian infeksi virus kongenital dapat mencakup kombinasi kultur dan serologi; serologi berbasis imunoglobulin G menunjukkan transplasental imunoglobulin G dari ibu dibandingkan infeksi neonatal. Skrining bayi baru lahir dapat membantu dalam mengidentifikasi galaktosemia dan *hipotiroidisme*, yang merupakan dua penyebab kolestasis neonatal yang dapat diobati. *Tripsinogen imunoreaktif* yang meningkat pada skrining bayi baru lahir

mengarahkan kecurigaan pada *cystic fibrosis* dan harus ditindaklanjuti dengan tes genetik dan/atau tes keringat untuk menentukan apakah bayi tersebut memiliki *cystic fibrosis*. Tingkat serum A1AT yang rendah dan *fenotipe inhibitor protease abnormal* (PIZZ dan PISZ) digunakan untuk mengidentifikasi adanya defisiensi A1AT. Tes lain yang biasa digunakan untuk menegakkan diagnosis spesifik termasuk zat pereduksi urine atau sel darah merah *galaktosa-1-fosfat uridil transferase* yang diambil sebelum transfusi darah (untuk galaktosemia), *suksinilaseton urin* (untuk tirosinemia herediter), tes keringat (untuk *cystic fibrosis*), hormon perangsang tiroid dan tiroksin (untuk hipotiroidisme), kadar asam empedu serum total dan profil asam empedu urine (untuk gangguan sintesis asam empedu), asam amino serum dan asam organik dan amino urine (untuk defisiensi sitrin, oksidasi asam lemak cacat, dan penyakit metabolik lainnya), kadar asam lemak rantai sangat panjang (untuk gangguan peroksisom), dan serologi agen infeksius lainnya sesuai indikasi (Feldman dan Sokol, 2013).

Koagulopati berat yang tidak responsif terhadap pemberian vitamin K parenteral dan di luar proporsi kerusakan hati dapat mengindikasikan penyakit hati aloimun gestasional, penyakit metabolik, atau sepsis. Ketika mengevaluasi pasien dengan kolestasis, sangat penting untuk meninjau standar skrining bayi baru lahir lokal karena banyak penyakit yang menyebabkan kolestasis seperti hipotiroidisme, galaktosemia, tirosinemia, dan *cystic fibrosis* (Hirfanoglu dkk., 2014).

Ultrasonografi abdomen saat puasa adalah pemeriksaan pencitraan diagnostik pertama yang mudah dan non-invasif untuk menilai lesi obstruksi yang didapatkan pada saluran bilier atau identifikasi kista koledokus, dan untuk menilai tanda-tanda adanya penyakit hati lanjut atau kelainan vaskular dan/atau limpa. Beberapa parameter sonografi hepatic seperti tanda *triangular cord*, morfologi kandung empedu yang abnormal, kurangnya kontraksi kandung empedu setelah pemberian makanan oral, nonvisualisasi dari saluran empedu yang umum, diameter arteri hepatic, dan rasio diameter arteri hepatic terhadap diameter vena

portal, aliran darah subkapsular dapat membantu dalam penegakan diagnosis (Mittal dkk., 2011). Pemeriksaan ultrasonografi abdomen dapat dilakukan sebagai bagian dari evaluasi awal bayi kolestasis untuk menilai struktur, ukuran, dan komposisi hati; untuk mengevaluasi keberadaan asites; dan untuk mengidentifikasi temuan lesi obstruktif ekstrahepatik (seperti kista koledokus, massa, batu empedu, dan sludge). Temuan USG sugestif pada atresia bilier adalah adanya *triangular cord sign* (massa fibrotik berbentuk kerucut kranial ke bifurkasi vena portal) atau tidak adanya kantong empedu; akan tetapi, temuan ini tidak dapat sepenuhnya digunakan untuk mendiagnosis atresia bilier karena tidak terlalu sensitif atau spesifik. Pemeriksaan USG juga dapat mendeteksi polisplenia atau asplenia, interupsi *vena cava inferior*, *vena portal preduodenal*, dan *situs inversus*; yang mana semua kondisi ini akan sangat mengarahkan pada sindrom malformasi limpa atresia bilier dan cacat lateralitas lainnya. Adapun dilatasi duktus biliaris komunis tidak terlihat pada atresia bilier yang mana menunjukkan adanya obstruksi distal atau adanya kista koledokus yang atipikal dan inkomplit (Feldman dan Sokol, 2013; Nievelstein dkk., 2011).

Skintigrafi hepatobilier dengan analog asam *iminodiacetic* berlabel *technetium* terkadang juga dapat membantu dalam membedakan penyebab kolestasis obstruktif dan non-obstruktif. Pada bayi yang sehat, radioisotope yang disuntikkan akan diambil oleh sel hepatosit, yang selanjutnya akan disekresikan ke dalam sistem bilier, kemudian diekskresikan ke dalam usus kecil dalam waktu 24 jam. Penyerapan lambat dari radioisotop yang disuntikkan atau nonvisualisasi hati dengan persistensi *cardiac pool* menunjukkan adanya disfungsi hepatoseluler, sedangkan nonvisualisasi radioisotop di usus kecil pada 4 sampai 24 jam menunjukkan baik obstruksi saluran empedu atau ketidakmampuan dari hepatosit dalam mensekresi. Sensitivitas skintigrafi untuk atresia bilier relatif tinggi (83–100%); namun, spesifisitasnya rendah (33–80%) sehingga membatasi penggunaannya untuk membedakan etiologi dari atresia bilier dari kondisi nonbedah lainnya. Banyak pusat

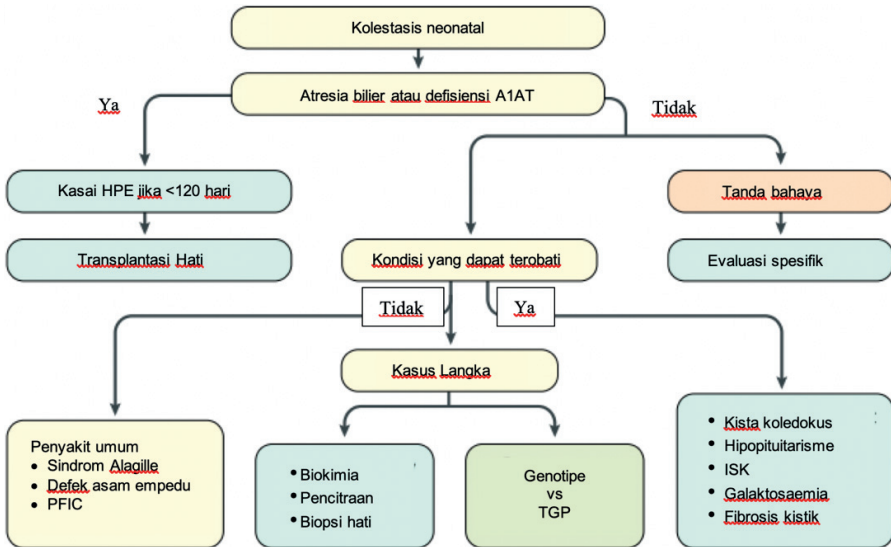
pendidikan dan rumah sakit tidak rutin menggunakan pemeriksaan ini dalam evaluasi bayi dengan kolestasis karena seringkali tidak memberikan informasi diagnostik yang pasti. Pada saat ini, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) dan *magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP) memiliki kegunaan yang terbatas untuk evaluasi kolestasis neonatus (Feldman dan Sokol, 2013).

Biopsi hati perkutan sampai saat ini tetap merupakan alat diagnostik penting dalam mengevaluasi kolestasis neonatus dan dapat dilakukan dengan aman bahkan pada bayi kecil. Biopsi hati tetap menjadi landasan pemeriksaan diagnostik bayi dengan ikterus kolestasis karena interpretasi oleh ahli patologi yang berpengalaman akan memberikan diagnosis yang tepat pada 90% hingga 95% kasus dan menghindari pembedahan yang tidak perlu pada pasien dengan penyakit intrahepatik (Humphrey dan Stringer, 2007)

Dalam beberapa penelitian *single-centre*, diagnosis atresia bilier secara tepat disarankan oleh adanya temuan histologis biopsi hati pada 90% hingga 95% kasus (Russo dkk., 2011). Adapun temuan histologis yang khas didapatkan pada atresia bilier antara lain sumbatan empedu di saluran empedu pada saluran portal, proliferasi duktus empedu, dan edema dan fibrosis saluran portal. Hasil biopsi hati dapat membantu dalam menentukan penyebab lain kolestasis neonatus, termasuk defisiensi A1AT (asam periodik Schiff-positif, globul intrahepatositik tahan diastase), *sindrom Alagille* (kekurangan saluran empedu), kolangitis sklerosis neonatal (lesi duktus inflamasi nekroin), infeksi virus (inklusi *cytomegalovirus* atau virus herpes simpleks), penyakit hati metabolik (steatosis dan pembentukan hepatositosis pseudoasinar), PFIC dan *storage disease* (temuan mikroskop elektron), serta *idiopathic neonatal hepatitis* (sel raksasa multinuklear, hemato-poiesis ekstrasmeduler, dan kolestasis hepatoseluler). Adapun temuan histologis hati pada PNAC juga dapat menyerupai semua gambaran atresia bilier sehingga sulit dalam membedakan kedua kondisi tersebut. Biopsi hati yang berulang terkadang juga mungkin diperlukan jika diagnosis tidak jelas karena beberapa

penyakit ini bersifat dinamis dan mungkin tidak dapat didiagnosis dengan menggunakan hasil biopsi hati jika dilakukan pada awal perjalanan penyakit (Feldman dan Sokol, 2013).

Dalam kasus ketika atresia bilier, kista koledokus, atau penyakit batu saluran empedu dicurigai, bayi dengan kolestasis dapat dilakukan pemeriksaan kolangiografi intraoperatif melalui mini laparotomi untuk menggambarkan anatomi bilier dan melokalisasi area obstruksi. Ahli bedah harus siap dan mampu melakukan prosedur hepatoportoenterostomi untuk atresia bilier atau operasi korektif kista koledokus selama sesi bedah yang sama jika lesi ini ditemukan pada kolangiografi (Gambar 2) (Feldman dan Sokol, 2013).



Gambar 2. Algoritme evaluasi kolestasis neonatal
(Sumber: Feldman dan Sokol, 2019)

DIAGNOSIS BANDING

Tabel 3 menyajikan penjelasan mengenai diagnosis banding pada bayi dengan kolestasis neonatal.

Tabel 3. Diagnosis banding kolestasis neonatal

Infeksi	Genetik dan Metabolik
Virus (<i>adenovirus; cytomegalovirus; coxsackievirus; Epstein-Barr; echovirus; enterovirus; hepatitis A, B, atau C; herpes simplex; human immunodeficiency virus; parvovirus; reovirus; rubella</i>)	Defisiensi A ₁ AT
Bakteri (infeksi saluran kemih, sepsis, listeriosis, tuberkulosis)	<i>Sindrom Alagille</i>
Spiroseta (sifilis, leptospirosis)	<i>Sindrom Aagenaes</i>
Parasit (toksoplasmosis, malaria, toksokariasis)	<i>Arthrogryposis</i> , disfungsi ginjal, dan sindrom kolestasis
Histoplasmosis	Gangguan sintesis asam empedu Kolestasis pada India-Amerika Utara Gangguan sintesis kolesterol Defisiensi sitrin Fibrosis kistik <i>Sindrom Dubin-Johnson</i> Gangguan oksidasi asam lemak (SCAD, LCAD) Galaktosemia <i>Glycogen storage disease type 4</i> <i>Sindrom GRACILE</i> Intoleransi fruktosa herediter Sirosis masa anak-anak di India Gangguan rantai respirasi mitokondria Gangguan penyimpanan zat besi neonatus <i>Penyakit Niemann-Pick tipe C</i> Gangguan peroksisomal (termasuk sindrom Zellweger) PFIC 1, 2, dan 3 (defisiensi FIC1, BSEP, atau MDR3) <i>Sindrom rotor</i> Gangguan penyimpanan lemak (misalnya <i>Wolman, Gaucher, Farber</i>) Trisomi 13, 18, atau 21; <i>Sindrom Turner</i> Tirosinemia Defek siklus urea, defisiensi arginase

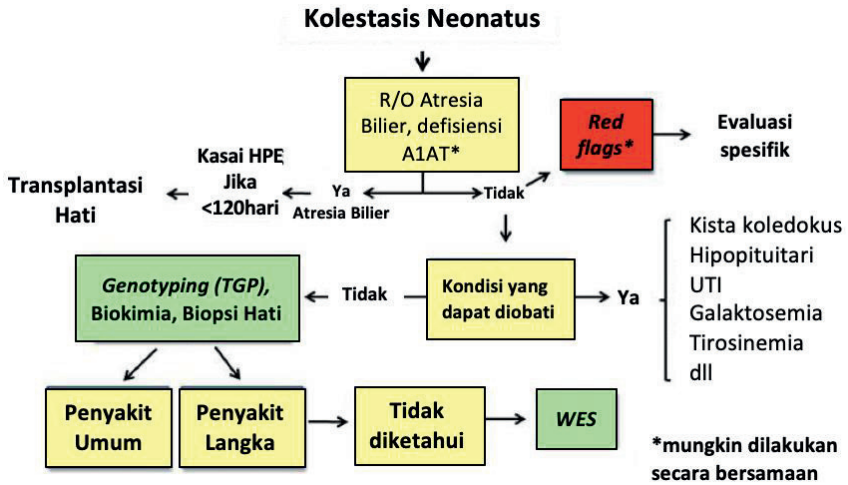
Infeksi	Genetik dan Metabolik
Endokrin	Toksin
Hipotiroidisme	Obat-obatan (<i>ceftriaxone, chloral hydrate, erythromycin, ethanol, isoniazid, methotrexate, rifampisin</i>)
Hipopituitarisme (<i>displasia septo-optik</i>)	<i>Total parenteral nutrition-associated cholestasis</i>
<i>Sindrom mccune-Albright</i>	Produk herbal
Obstruksi anatomi	Lainnya
Atresia bilier	Abnormalitas kardiovaskular
Penyakit Caroli	Cedera iskemia-reperfusi
Kista koledokus atau anomali saluran empedu kongenital lainnya	Asfiksia perinatal
Fibrosis hati kongenital	Oksigenasi membran ekstrakorporeal
Batu empedu atau sumbatan bilier	Sindrom Budd-Chiari
Sindrom empedu terinspersi	Penyakit <i>veno-oklusif</i>
Kolangitis sklerosis neonatus	Penyakit <i>graft-versus-host</i>
<i>Nonsyndromic bile duct paucity</i>	<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
Perforasi spontan saluran empedu	<i>Idiopathic neonatal hepatitis</i>
Tumor /massa	<i>Neonatal lupus eritematosus</i> <i>Keganasan (neonatal leukemia)</i>

Keterangan: A1AT=alpha1 -antitrypsin, LCAD=long chain acyl-CoA dehydrogenase, PFIC=progressive familial intrahepatic cholestasis, SCAD=short-chain acyl-CoA dehydrogenase, TPGS=D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1,000 succinate.

(Sumber: Feldman dan Sokol, 2013)

Tabel 3 menunjukkan diagnosis banding kolestasis. Paradigma baru diagnosis kolestasis menekankan bahwa dalam evaluasi kolestasis saat ini, defisiensi antitripsin alfa-1 (A1AT), atresia bilier, dan penyebab kolestasis yang dapat diobati (seperti kista koledokus atau infeksi saluran kemih) harus ditegakkan diagnosisnya secara cepat (Tabel 4). Pemeriksaan biopsi hati dan kolangiogram intraoperatif dapat dilakukan untuk menentukan apakah ada atresia bilier. Jika didapatkan "bendera merah" yang menunjuk ke diagnosis tertentu (Tabel 5), maka evaluasi untuk penyakit itu harus segera dilanjutkan. Jika tidak ada diagnosis yang ditemukan, maka dilakukan evaluasi berikutnya, seperti

pemeriksaan darah dan urin untuk mengevaluasi infeksi, genetik, dan metabolisme. penyebab. Jika tidak ada diagnosis yang dikonfirmasi, maka disarankan pemeriksaan genetik (Gambar 3).



Keterangan: R/O= Rule out, HPE= Hepatoporoenterostomy, UTI= Urinary Tract Infection, TGP= Targeted Gene Panel, WES= Whole Exome Sequencing.

Gambar 3. Paradigma baru pada evaluasi kolestasis pada neonatus
(Sumber: Feldman dan Sokol, 2020)

Tabel 4. Penyebab kolestasis yang dapat diobati

Penyakit	Terapi
Infeksi (virus, bakteri, <i>spirochete</i> , parasit)	Antimikroba
Galaktosemia	Diet bebas galaktosa
Tirosinemia tipe 1	NTBC (2-(2- nitro-4-trifluoromethylbenzol)-1,3-cyclohexanedione), diet rendah tirosin dan fenilalanin
Intoleransi fruktosa herediter	Diet bebas fruktosa dan sukrosa
Hipotiroid	Hormon tiroid
Kistik fibrosis	Enzim pancreas
<i>Hypopituitarism</i>	Terapi hormon tiroid, hormon pertumbuhan, dan kortisol

Penyakit	Terapi
Gangguan sintesis asam empedu	Suplementasi <i>cholic acid</i> atau <i>ursodeoxycholic acid</i>
Atresia bilier	Hepatoportoenterostomi (Prosedur Kasai)
Kista koledokus	<i>Mucosectomy</i> dan <i>Choledochenterostomy</i>
Perforasi spontan pada <i>common bile duct</i>	Pembedahan
<i>Inspissated bile</i> , batu pada <i>common bile duct</i>	Irigasi traktus bilier
<i>Parenteral nutrition associated cholestasis (intestinal failure associated cholestasis)</i>	Modifikasi emulsi lemak intravena, memperbaiki asupan nutrisi enteral

(Sumber: Feldman dan Sokol, 2020)

Tabel 5. Tanda bahaya (*Red flag*) pada kolestasis

Red Flag	Kemungkinan penyakit
Riwayat keluarga	
Kelainan pada USG prenatal	Kista koledokus, atresia bilier kistik, batu empedu
Kolestasis intrahepatik kehamilan	PFIC, <i>mitochondrial disease</i>
Perlemakan hati akut pada kehamilan	LCHAD
Infeksi ibu selama kehamilan	Infeksi kongenital
Temuan Fisik	
Tinja <i>Acholic</i>	Atresia bilier, kista koledokus, batu empedu, <i>biliary sludge</i>
Massa teraba di kuadran kanan atas	Kista koledokus
Murmur pada jantung	Sindrom Alagille atau atresia bilier
<i>Butterfly vertebrae</i>	Sindrom Alagille
Asites	Perforasi spontan saluran empedu
Fasies dismorfik	Sindrom Alagille, sindrom Zellweger, kelainan kromosom
Mikrosefali	
Embriotokson posterior	Infeksi bawaan
Korioretinitis	Sindrom Alagille
Katarak	Infeksi bawaan

Red Flag	Kemungkinan penyakit
Kelainan penglihatan	Infeksi kongenital, galaktosemia
Splenomegali	Panhipopituitarisme, displasia septo-optik
Kontraktur sendi multipel	Nieman Pick tipe C
Purpura, trombositopenia	<i>Arthrogryposis</i>
Hipotonia	Infeksi bawaan, Lupus bawaan
Abnormalitas pada pemeriksaan neurologis (<i>irritability</i> , lesu, kurang makan, hipotonia, atau kejang	Gangguan mitokondria, gangguan peroksisom
	Sepsis, perdarahan intrakranial, gangguan metabolisme dan mitokondria, panhipopituitarisme
Riwayat keluarga	
<i>Early emphysema</i>	<i>Alpha-1-antitrypsin deficiency</i>
Penyakit hati pada saudara kandung atau lahir mati	Penyakit genetik atau <i>inborn error of metabolism</i>
<i>Consanguinity</i>	Penyakit hati genetik resesif autosomal

(Sumber: Feldman dan Sokol, 2020)

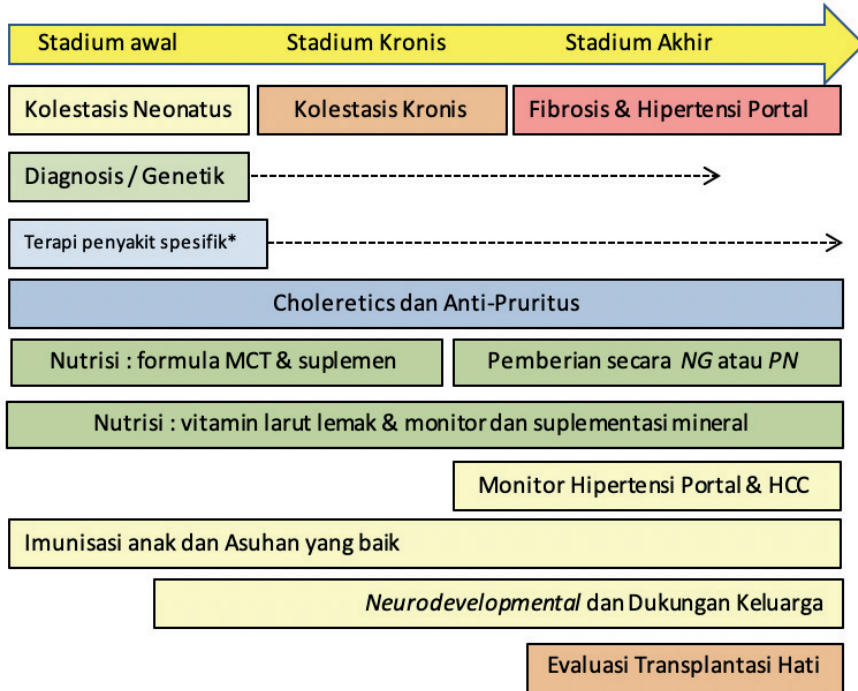
A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

5

Tata Laksana Kolestasis

Terapi kolestasis dibedakan berdasarkan tahapan, yaitu tahap awal, kronis, dan akhir, yang masing-masing memiliki tujuan khusus untuk penatalaksanaannya (Gambar 4). Penyebab kolestasis yang dapat diobati harus diidentifikasi dengan cepat sehingga tata laksana spesifik dapat diberikan (Feldman dan Sokol, 2020).



* Contohnya, HPE untuk atresia bilier, NTBC untuk tirosinemia, asam kolat untuk gangguan sintesis empedu, diit untuk galaktosemia dan intoleransi fruktosa herediter, dll

Keterangan: MCT= Medium Chain Triglycerides, NG = Nasogastric, PN = Parenteral Nutrition, HCC = Hepatocellular Carcinoma, HPE = Hepatoportoenterostomy, NTBC = 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione

Gambar 4. Tahapan terapi kolestasis
(Sumber: Feldman dan Sokol, 2020)

Gambar 4 menunjukkan tahapan yang holistik dalam tata laksana kolestasis. Tahapan terapi pada kolestasis ditentukan oleh tingkat perkembangan dari fase awal menderita kolestasis (neonatal), kronis (> 6 bulan kolestasis) hingga penyakit hati stadium akhir. Penyakit hati stadium akhir ditandai dengan fibrosis portal progresif dan gagal hati. Tes diagnostik dapat dilanjutkan untuk mencari etiologi baru dari waktu ke waktu dan terapi khusus penyakit (jika tersedia) harus dilakukan (Feldman dan Sokol, 2020).

Pada kolestasis, terapi medis dapat diberikan untuk memperbaiki pruritus, kolangitis dan hipertensi portal. Pemberian nutrisi, terutama susu formula yang mengandung trigliserida rantai menengah pada bayi dan suplementasi vitamin yang larut dalam lemak sangat penting untuk sebagian besar bayi yang menderita kolestasis. Pemantauan dan terapi pada komplikasi hipertensi portal dan skrining karsinoma hepatoseluler dimulai sesuai indikasi. Jadwal imunisasi dipercepat jika direncanakan transplantasi hati. Dukungan keluarga pada terapi holistik kolestasis sangat dibutuhkan (Feldman dan Sokol, 2020).

Pasien anak dengan penyakit hati kolestasis sering menderita gejala dan komplikasi yang signifikan termasuk pertumbuhan yang terganggu akibat malabsorpsi lemak, defisiensi vitamin larut lemak, osteodistrofi hati, dan komplikasi yang berhubungan dengan hipertensi portal progresif seperti asites dan perdarahan gastrointestinal. Pruritus kronis yang signifikan sering terjadi pada beberapa sindrom genetik dan merupakan penyebab signifikan dari morbiditas utama. Agen seperti *Ursodeoxycholic Acid* (UDCA), *sequestrant* asam empedu, dan rifampisin telah menjadi bagian dari pengobatan selama bertahun-tahun dengan tujuan obat tersebut dapat mengubah komposisi kumpulan asam empedu. Namun, respons pasien terhadap obat-obatan ini sering kali tidak optimal dan data yang menunjukkan bahwa obat-obatan tersebut kurang efektif dalam memperbaiki penyakit pada sebagian besar kondisi. Pasien sering membutuhkan formula suplemen berkalori tinggi untuk memperbaiki malnutrisi sekunder akibat malabsorpsi lemak dan antihistamin dan obat lain untuk membantu manajemen pruritus dan tidur. Kadar vitamin yang larut dalam lemak harus dipantau secara ketat dan diberikan suplementasi secara berkala, meskipun defisiensi vitamin sulit untuk diperbaiki. Namun, mengingat peningkatan pemahaman tentang jalur persinyalan rumit yang terlibat dalam metabolisme atresia bilier, strategi yang lebih baru sedang dikembangkan dan dipertimbangkan untuk pengobatan yang diharapkan dapat mengubah perkembangan penyakit (Shneider dkk., 2012). Tabel 6 menggambarkan

terapi medis saat ini dan potensi masa depan untuk kolestasis pada anak (Shen dkk., 2012).

Tabel 6. Terapi medis kolestasis

Tata laksana	Mekanisme kerja
UDCA	Memengaruhi komposisi bilier dengan meningkatkan ekspresi transporter BA, menurunkan apoptosis
Nor-UDCA	Meningkatkan koleresis, <i>shunting</i> kolehepatik, dan sekresi bikarbonat
Asam Kolat	Menurunkan intermediet toksin asam empedu
Rifampin	Agonis PXR, memengaruhi flora usus
Sekuestran asam empedu	Meningkatkan sekresi asam empedu, meningkatkan hidrofilik asam empedu, menurunkan inflamasi dan fibrosis, dan meningkatkan proliferasi bilier

Keterangan: UDCA: *Ursodeoxycholic Acid*; Nor-UDCA: *Nor-Ursodeoxycholic Acid*

(Sumber: Shen dkk., 2012)

Ursodeoxycholic Acid (UDCA), asam empedu hidrofilik, telah digunakan selama beberapa dekade untuk penyakit kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik pada anak. Obat tersebut merupakan terapi lini pertama untuk penyakit kolangitis bilier primer (PBC) pada dewasa dan telah terbukti memperbaiki luaran jangka panjang termasuk pengurangan risiko kematian atau kebutuhan transplantasi hati untuk pasien PBC. Namun, data kuat yang menunjukkan perbaikan jangka panjang dalam hasil pada penyakit kolestasis kronis pada anak masih kurang. Dengan pemberian UDCA hidrofilik pada atresia bilier, pengobatan ini pada awalnya dianggap mengurangi efek toksik yang mungkin ditimbulkan oleh asam empedu hidrofobik pada sel-sel dalam keadaan kolestasis, tetapi telah terbukti bahwa asam empedu hidrofobik tetap sama dengan pengobatan UDCA meskipun ada perbaikan pada kolestasis. UDCA telah terbukti meningkatkan koleresis, dan mengubah ekspresi transporter BA BSEP dan juga MDR3. Bagian dari efek koleretik UDCA mungkin sekunder akibat peningkatan sekresi klorida dan bikarbonat dari kolangiosit. UDCA juga dapat berfungsi

untuk mengurangi apoptosis melalui efek menguntungkan pada stabilisasi membran mitokondria. Meskipun bukti kuat yang mendukung penggunaannya masih kurang, mengingat profil risiko efek samping yang rendah dari dosis standar UDCA (10–20 mg/kg/hari), seringkali UDCA tetap digunakan dalam kasus kolestasis kronis pediatrik (Lindor dkk., 2009). Literatur lain menyebutkan bahwa untuk meningkatkan aliran empedu dan mengurangi keparahan pruritus yang disebabkan oleh kolestasis, UDCA dapat diresepkan dengan dosis 15-20 mg/kg/hari, meskipun data efikasi pada sebagian besar penyakit ini kurang. UDCA umumnya ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang signifikan. Jika pruritus tidak membaik dengan UDCA, obat-obatan seperti antihistamin, rifampisin (20 mg/kg/hari), naltrexone (1–2 mg/kg/hari), sertraline (1–4 mg/kg/hari), resin pengikat asam empedu (seperti *cholestyramine*) diberikan dalam kombinasi, untuk memperbaiki pruritus sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup penderita kolestasis (Feldman dan Sokol, 2020).

Nor-Ursodeoxycholic Acid (Nor-UDCA) mirip dengan UDCA tetapi memiliki rantai samping yang lebih pendek dan merupakan agen koleretik yang poten. Hal tersebut menginduksi sekresi bikarbonat ke dalam empedu, dan relatif tahan terhadap amidasi (konjugasi) (tidak seperti UCDA yang terkonjugasi ke glisin atau taurin). Kondisi tersebut menurunkan jumlah fosfolipid dan sekresi kolesterol relatif terhadap asam empedu dalam empedu. Nor-UDCA resisten terhadap amidasi sehingga Nor-UDCA mengalami sirkulasi "kolehepatik" yang luas, di mana asam empedu diserap melintasi kanalikuli kolangiosit dan diangkut kembali ke sirkulasi portal dan hepatosit tempat mereka dapat disekresikan kembali. Kondisi ini memungkinkan adanya kontribusi pada induksi signifikan dari sekresi bikarbonat dan koleresis kolangiosit yang terlihat dengan Nor-UDCA (Lindor dkk., 2009).

Identifikasi bayi dengan kolestasis penting dilakukan secara cepat dan harus dibedakan jenis kolestasis yang dapat dilakukan terapi secara medis dengan penyebab yang membutuhkan intervensi bedah.

Penentuan waktu dilakukannya tindakan hepatoportoenterostomi pada bayi dengan kolestasis yang disebabkan oleh atresia bilier merupakan hal penting. Dalam penelitian yang dilakukan di Prancis terhadap 695 pasien atresia bilier menyebutkan bahwa kelangsungan hidup terbaik dengan hati asli pada anak-anak dengan atresia bilier didapatkan bila prosedur hepatoportoenterostomi dilakukan dalam 30 hari pertama setelah lahir (Feldman dan Sokol, 2013).

Terapi nutrisi sangat penting pada bayi kolestasis. Kegagalan pertumbuhan sering terjadi akibat gangguan penyerapan lemak, gangguan metabolisme protein dan karbohidrat, dan peningkatan kebutuhan metabolisme. Pengurangan pengiriman asam empedu ke usus menyebabkan penurunan pembentukan *micelle* yang selanjutnya dapat terjadi malabsorpsi lemak dan vitamin yang larut dalam lemak. Adapun asupan kalori harus terpenuhi sekitar 125% dari diet yang direkomendasikan berdasarkan berat badan ideal. Asupan protein yang cukup direkomendasikan berkisar antara 2–3 g/kg per hari. Untuk mencukupi target tersebut, seringkali dilakukan pemberian nutrisi melalui pipa nasogastrik (Sullivan dkk., 2012). Bayi kolestasis harus menerima formula yang mengandung trigliserida rantai menengah, karena trigliserida ini dapat langsung diserap pada usus kecil tanpa membutuhkan asam empedu. Formula tersebut dapat dipekatkan atau ditambahkan karbohidrat atau lemak tambahan untuk meningkatkan kepadatan energi. Pemberian formula melalui rute oral lebih disarankan; namun, jika pasien tidak dapat menelan, pemberian makanan dapat diberikan melalui selang nasogastrik. Adapun suplementasi vitamin yang larut dalam lemak harus ditambahkan pada semua bayi kolestasis, dan kadar dalam darah harus dipantau secara rutin untuk penyesuaian dosis (Tabel 7). Tidak ada preparat multivitamin tunggal yang memadai untuk semua bayi kolestasis; sebagian besar akan membutuhkan tambahan vitamin K dan E, dan banyak yang akan membutuhkan vitamin D dan A di luar preparat multivitamin. Suplementasi vitamin harus dilanjutkan selama minimal 3 bulan setelah resolusi ikterus dan kadar di dalam

darah diperiksa setelah bayi berhenti minum vitamin (Feldman dan Sokol, 2013; Feldman dan Sokol, 2020).

Tabel 7. Suplementasi vitamin larut lemak pada bayi dengan kolestasis

Vitamin	Tanda Laboratorium	Tanda Klinis	Pengobatan/Pencegahan
Vitamin A	Retinol: <i>retinol-binding protein</i> < 0,8 mol/mol	<i>Xerophthalmia</i> , <i>keratomalacia</i>	Vitamin A: 3.000–10.000 U/hari
Vitamin D	<i>25-Hydroxyvitamin D</i> < 14 ng/mL (defisiensi), < 30 ng/mL (insufisiensi)	<i>Rickets</i> , <i>osteomalacia</i>	<i>Cholecalciferol</i> : 800–5.000 IU/hari : 1,25 OH ₂ <i>Cholecalciferol</i> : 0,05–0,2 µg/kg per hari
Vitamin K	Waktu protrombin memanjang, peningkatan protein pada tidak adanya vitamin K	Koagulopati	<i>Phytonadione</i> : 2,5–5 mg dua kali seminggu setiap hari
Vitamin E	Vitamin E: rasio total serum lipid < 0,6 mg/g	Perubahan neurologis, hemolisis	TPGS: 15–25 U/kg per hari; <i>D-α tokoferol</i> : hingga 100 U/kg per hari

Keterangan: TPGS=*D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1,000 succinate*

(Sumber: Feldman dan Sokol, 2013)

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

6

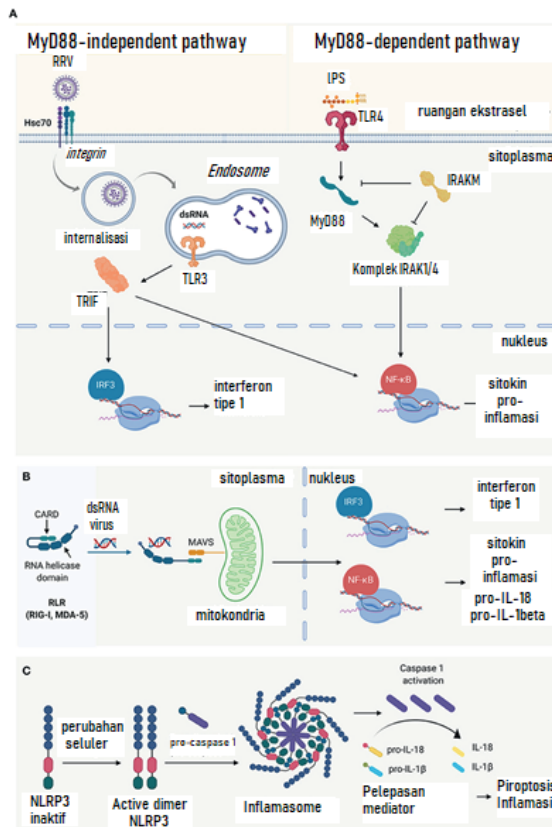
Imunopatologi pada Kolestasis

IMUNOBIOLOGI KOLANGIOSIT

Sel epitel bilier (kolangiosit) tidak hanya penghalang fisik yang mengalirkan empedu ke duodenum tetapi juga sel imunokompeten yang terlibat dalam homeostasis jaringan, mampu mengenali *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) melalui reseptor pengenalan pola (PRRs) dan memulai respons inflamasi. Empat keluarga utama PRR telah dideskripsikan, termasuk reseptor seperti tol (TLR), reseptor seperti gen 1 (RIG-I) yang diinduksi asam retinoat, reseptor oligomerisasi pengikat nukleotida (NOD), seperti reseptor (NLR), dan *reseptor lektin tipe-C* (CLR) (Takeuchi dan Akira, 2010).

TLR bergantung pada molekul adaptor—respons primer diferensiasi *myeloid 88* (MyD88) atau protein adaptor

yang mengandung domain reseptor *toll/interleukin-1* (TRIF)—secara efektif memulai dan mentransduksi sinyal hilir ke inti, membedakannya menjadi dua jalur persinyalan TLR utama (Gambar 5). Dalam jalur yang bergantung pada *MyD88* (terkait dengan TLR 1-5, kecuali untuk TLR-3), kinase terkait reseptor *Interleukin-1* (IRAK)-1, 2 dan 4 meningkatkan produksi Interferon (IFN). Tipe I dan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF- α) melalui jalur *MAPK*, *IRF3*, dan *NF- κ B* (Lobeck dkk., 2016).



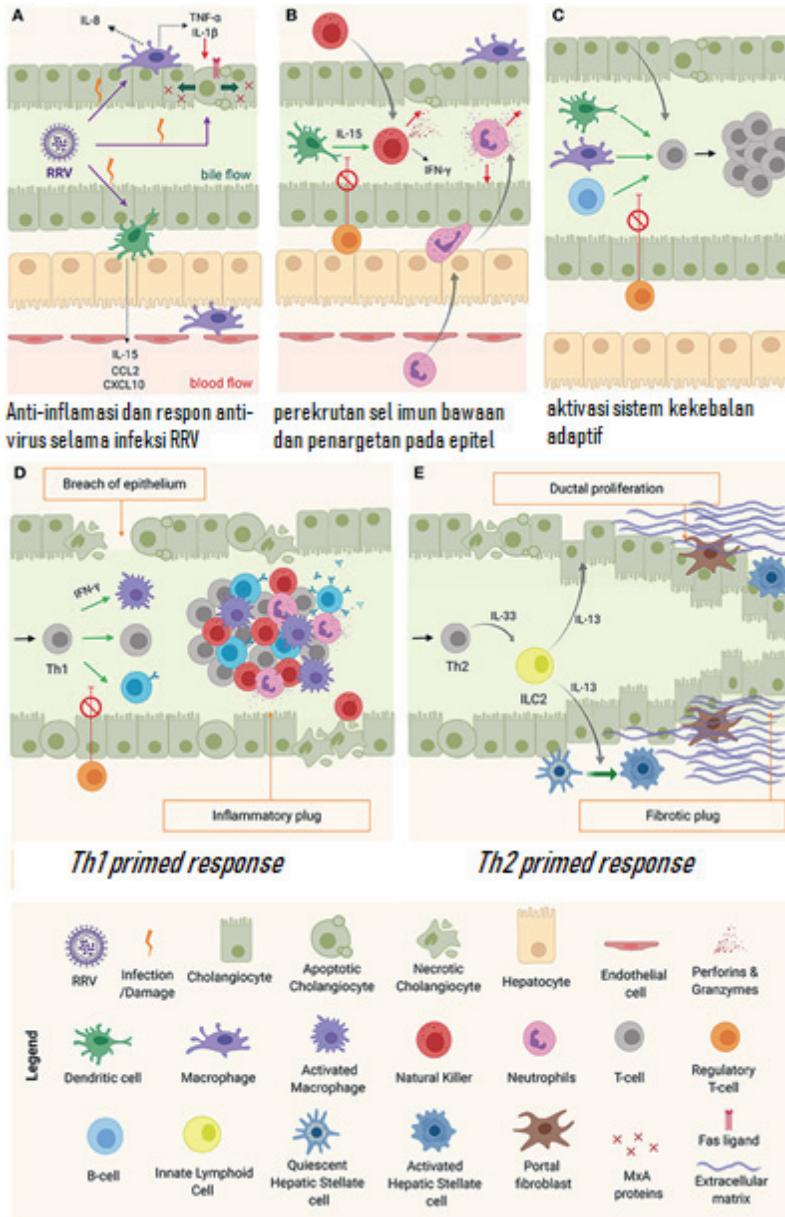
Keterangan: (A) *Toll-like receptor* (TLR) dan representasi skematik dari dua jalur pensinyalan utama: jalur bergantung *MyD88* (karakteristik semua reseptor kecuali TLR 3) dan jalur *independen MyD88* (karakteristik TLR3). (B) Penginderaan virus sitosolik dari reseptor mirip gen I (RIG-I) yang diinduksi asam-asam retinoat, yang mampu memicu respons pro-inflamasi dan antivirus, dan (C) reseptor seperti domain oligomerisasi pengikat nukleotida (*nucleotide-binding oligomerization domain*, NOD) yang memiliki peran dalam respons imun melalui pembentukan inflammasom, induksi kematian sel dan pelepasan mediator akhir

Gambar 5. Reseptor imun bawaan dalam kolangiositis

(Sumber: Zhang dkk., 2018)

MEKANISME CEDERA EPITEL DAN OBSTRUKSI DUKTUS

Setelah infeksi atau proses insult lainnya, *cholangiocytes*, *macrophages*, dan *Dendritic Cells* (DC) (target seluler RRV) memicu respons antivirus melalui interferon tipe I secara autokrin dan parakrin pada sel yang terinfeksi dan di sekitarnya untuk mencegah penyebaran virus. Pada sel yang terinfeksi, IFN tipe I meningkatkan apoptosis bilier dengan meningkatkan regulasi ligan apoptosis terkait *Tumor Necrosis Factor* (TRAIL) (reseptor TNF p55) dan CD95 (ligan Fas/Apo1). Di jaringan sekitarnya, IFN memicu produksi protein antivirus (Mx) yang memberikan perlindungan terhadap infeksi virus (Gambar 3A). Produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi oleh *cholangiocytes*, makrofag dan DC menciptakan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk merekrut dan mengaktifkan sel-sel inflamasi, serta untuk mempromosikan serangan spesifik jaringan efektor imun (Gambar 6). Di antara kemokin yang diproduksi, yang paling relevan adalah IL-8 dan IL-15. IL-8, sebagian besar diproduksi oleh makrofag tetapi juga oleh kolangiosit, merekrut dan memodulasi aksi neutrofil, basofil, monosit, dan sel T; sedangkan IL-15, yang disekresikan terutama oleh DC, menarik dan mengatur aktivitas *natural killer* (NK), *natural killer T* (NKT), dan sel *gamma-delta*. Sel-sel efektor inflamasi yang direkrut terlibat untuk menargetkan secara khusus epitel bilier, melalui sitokin dan/atau agen sitotoksik terkait *Interferon Gamma* (IFN- γ) (perforin, *granzymes*). Neutrofil yang direkrut menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), leukotrien, dan defensin neutrofil. Sel NK, diaktifkan oleh DC melalui IL-15, menginduksi kematian kolangiosit dengan cara yang bergantung pada kontak melalui ligan *natural killer group 2d* (Nkg2d) yang berinteraksi dengan *reseptor ribonucleic acid export 1* (RAE1), diekspresikan dalam sel yang terinfeksi dan melalui sekresi IFN- γ , perforin, dan granzim (Shivakumar dkk., 2014).



Keterangan: (A) Infeksi RRV dan aktivasi respons anti-inflamasi dan anti-virus. (B) Rekrutmen sel imun bawaan & serangan spesifik jaringan ke epitel. (C) Aktivasi imunitas adaptif (D) Polarisasi prima *T helper cell* (Th1) dan sebagai alternatif (E) Polarisasi Th2

Gambar 6. Mekanisme obstruksi pada atresia bilier
(Sumber: Shivakumar dkk., 2014)

Saat peradangan berlangsung, DC dan makrofag berinteraksi terutama dengan sel T CD4+ (Th0) untuk mendorong aktivasinya, ekspansi oligoklonal, dan diferensiasi menjadi fenotipe khusus tergantung pada lingkungan mikro sitokin yang dominan pada saat itu (Gambar 4C). Pada sebagian besar pasien atresia bilier, lingkungan mikro bersifat pro-inflamasi (Th1), ditandai dengan produksi *IFN-γ* dan aktivasi sel efektor (makrofag, sel T CD8+ dan sel B) yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Gambar 4D). Dalam beberapa kasus, bayi tidak memberikan respon terhadap Th1, oleh karena itu peran utama dilakukan oleh Th2, dengan IL-13 [diproduksi oleh sel limfoid bawaan tipe 2 (ILC2)] sebagai sitokin dominan, yang bertanggung jawab atas kerusakan jaringan yang dimediasi oleh proliferasi duktus dan aktivasi sel stelata hati atau *Hepatic stellate cells* (HSC) dan fibroblas portal (Mack dkk., 2007).

IMUNITAS HUMORAL DAN DISREGULASI IMUNITAS

Pada tahap awal penyakit kolestasis, gen yang berhubungan dengan humoral (yaitu, imunoglobulin) secara sementara ditekan. Namun, limfosit B tampaknya memainkan peran sebagai sel penyaji antigen untuk aktivasi sel T efektor seperti yang juga ditunjukkan pada Gambar 4C. Sebuah bukti untuk peran limfosit B telah diusulkan dalam sebuah penelitian di mana sel-B di atresia bilier eksperimental dikaitkan dengan gangguan aktivasi sel T efektor dan perlindungan terhadap cedera bilier. Lebih lanjut, autoimunitas spesifik saluran humoral telah ditunjukkan pada atresia bilier eksperimental tetapi peran limfosit B masih belum jelas pada kasus atresia bilier pada manusia. Studi berbasis manusia mengenai aktivitas humoral di atresia bilier telah dilakukan, seperti deskripsi imunoglobulin IgM dan deposit IgG di membran basal epitel bilier dan deteksi autoantibodi (Feldman dkk., 2013).

Subset sel T CD4+ pembantu yang dikenal sebagai sel *T regulator* (Tregs)—yang mengekspresikan CD25 dan *Forkhead Box P3* (FOXP3)—memiliki peran penting dalam imunoregulasi dan induksi toleransi perifer.

Tregs Neonatal mencegah aktivasi sel T autoreaktif dan menghambat aksi beberapa sel imunokompeten (sel B dan T, makrofag, sel dendritik, dan sel pembunuh alami). Pada bayi tikus, *Treg* mengisi limpa sejak hari ke-3 kehidupan yang sesuai dengan jendela waktu kerentanan dalam model RRV. Selain itu, transfer adopsi *Treg* sebelum infeksi RRV mencegah obstruksi saluran empedu ekstrahepatik. Pada bayi dengan atresia bilier, ekspresi gen sitokin pengatur (IL-10, *transforming growth factor- β* , *TGF- β*) dan protein yang terlibat dalam sistem imun, yaitu *Forkhead Box P3* (FOXP3) diregulasi di hati, tetapi ada defisit jumlah *Treg* yang bersirkulasi dalam darah perifer dan fungsi regulasi mereka tampaknya terganggu. Meskipun mekanisme dasar yang tepat dari malfungsi *Treg* dan disregulasi imun tidak sepenuhnya dipahami, perubahan epigenetik mungkin memainkan peran utama (Bettini dan Vignali, 2009).



Bab

7

Atresia Bilier

Atresia berasal dari bahasa Yunani. A artinya tidak ada, dan "trosis" artinya lubang. Dalam istilah medis, atresia adalah keadaan tidak adanya atau tertutupnya lubang badan normal atau organ tubular secara kongenital (bawaan). Atresia bilier merupakan suatu proses peradangan (fibro-inflammasi) yang progresif yang menyebabkan fibrosis (terbentuknya jaringan parut) pada satu segmen atau seluruh saluran bilier di luar hati sehingga mengakibatkan hilangnya patensi lumen saluran empedu atau tersumbatnya saluran empedu (Soomro dkk., 2011). Lebih dari 10% kasus atresia bilier disertai dengan kelainan bawaan lainnya, seperti *polisplenia*, *asplenia*, *situs inversus*, dan tidak adanya pembuluh darah besar di tubuh, yaitu vena cava inferior dan vena porta pre-duodenal yang disebut sebagai sindrom *Biliary Atresia Splenic Malformation* (BASM) (Davenport dan Sinha, 2008).

Meskipun atresia bilier jarang terjadi, tetapi kejadian ini adalah hal yang serius di dunia medis. Kelainan ini merupakan penyebab paling sering kolestasis pada bayi. Atresia bilier bukanlah suatu penyakit tunggal, melainkan suatu penyakit yang dihasilkan dari penyebab yang berbeda dan terpisah yang menimbulkan terjadinya peradangan pada saluran bilier, terbentuknya fibrosis (jaringan parut) pada saluran bilier, dan berujung pada sumbatan pada saluran bilier (Russo dkk., 2014; Zani-Ruttenstock dan Davenport, 2016). Atresia bilier menyebabkan kolestasis dan penyebab utama kolestasis adalah atresia bilier (Bezerra, 2006). Atresia bilier menyebabkan kerusakan hati kronis dan merupakan penyebab transplantasi hati pada anak-anak yang paling sering terjadi (Russo dkk., 2014). Atresia bilier dapat berujung pada komplikasi, seperti sirosis hati, gagal hati, hingga kematian pada tahun pertama kehidupan jika tidak diobati (Davenport dan Sinha, 2008).

Angka kejadian atresia bilier bervariasi dengan jumlah lebih banyak pada negara Asia dibandingkan negara Eropa dan Amerika (Davenport dan Sinha, 2008). Di Dunia angka kejadian kasus atresia bilier baru sebanyak 5:100.000–32:100.000 kelahiran hidup dan tertinggi di Asia. Di Eropa, kejadian atresia bilier bervariasi dari 1:14.000–20.000 kelahiran hidup (Wildhaber, 2012). Dilaporkan angka kejadian di Amerika dari 1: 15.000–19.000 kelahiran hidup, di Inggris 1:17.000– 18.000, sedangkan di Asia kejadiannya jelas lebih tinggi, misalnya mulai dari 1: 5.400 sampai 5.800 kelahiran hidup di Taiwan dan 1: 9.000–10.000 kelahiran hidup di Jepang (Nakamura dan Tanoue, 2013; Zani-Ruttenstock dan Davenport, 2016).

Atresia bilier adalah penyakit global yang dapat ditemukan di semua etnis namun saat ini, beberapa data telah menunjukkan berbagai variasi yang berhubungan dengan insiden di berbagai negara (Gambar 7). Insiden atresi bilier dari berbagai literatur di negara Barat adalah sekitar 0,52–0,71 per 10.000 kelahiran hidup. Namun, penyakit ini jauh lebih umum di antara orang Asia Timur. Jadi, dalam studi epidemiologi baru-baru ini dari Korea, perkiraan kejadiannya adalah 1,06 per 10.000 kelahiran hidup. Di Jepang dan Taiwan, perkiraan kejadiannya sedikit

lebih tinggi sekitar 1,1 hingga 1,48 per 10.000 kelahiran hidup. Perbedaan dalam komponen genetik dan faktor lingkungan antara Timur dan Barat dapat menjelaskan beberapa perbedaan dalam prevalensi, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi hal ini. Hopkins dkk. membandingkan prevalensi atresia bilier di antara bayi keturunan Asia yang lahir di Amerika Serikat dengan mereka yang bukan keturunan Asia dan menemukan bahwa atresia bilier masih lebih umum ditemukan pada bayi dengan keturunan Asia yang menunjukkan bahwa komponen genetik memiliki kontribusi besar. Studi asosiasi genom pada atresia bilier telah menunjukkan beberapa gen kandidat (misalnya gen GPC1, ADD3 dan ARF6) yang dapat memberikan kontribusi fungsional pada patogenesis (Hopkins dkk., 2017; Chung dkk., 2020). Tingkat insiden terjadinya atresia bilier sedikit lebih tinggi pada wanita (1,25:1), terutama pada pasien yang juga memiliki malformasi lien dan insiden secara substansial lebih tinggi di antara bayi dengan kulit hitam. Hubungan dengan usia ibu lanjut, peningkatan paritas dan kecenderungan kehilangan janin dini telah ditemukan (Asai dkk., 2015).



Country/City	Japan	China	Hong Kong	Korea	Taiwan	Caucasian countries
Population (millions)	126.5	1439.3	7.5	51.4	23.8	-
Disease incidence (per 10000 live births)	1.1	2.0	1.2	1.06	1.48	0.52- 0.71
Syndromic association	<2%	4.94%	3.8%	15.8%	6.09	10% - 20%

Gambar 7. Insiden atresia bilier dan asosiasi sindrom di berbagai negara/kota Asia (terpilih) dan perbandingannya dengan negara Kaukasia (Sumber: Chung dkk., 2020)

Atresia bilier dapat diklasifikasikan menjadi setidaknya empat varian utama yaitu atresia bilier terisolasi, sindrom atresia bilier, atresia bilier kistik, dan atresia bilier terkait *Cytomegalovirus* (CMV). Atresia bilier dengan bentuk terisolasi sejauh ini merupakan mayoritas dan menyumbang 80% hingga 90% dari semua kasus atresia bilier. Pada pasien dengan sindrom atresia bilier, anomali anatomi kongenital lainnya dapat ditemukan, yaitu sindrom *Biliary Atresia Splenic Malformation* (BASM). Pada BASM, bayi yang didiagnosis dengan atresia biliar memiliki anomali viseral yang menyertai seperti polisplenia, situs inversus, dan vena portal pra-duodenum. Malformasi terkait lainnya yang mungkin namun kurang umum termasuk atresia luminal gastrointestinal dan ginjal polikistik. Studi lain menyebutkan bahwa tingkat insiden terjadinya atresia bilier di negara barat ditemukan lebih tinggi dibanding dengan insiden yang ditemukan di negara Asia. Menurut Registri Atresia Biliar Jepang, anomali terkait hanya dapat ditemukan pada kurang dari 2% dari semua pasien atresia bilier. Hubungan yang jarang juga diperoleh dalam studi nasional atau multipusat yang dilakukan di Taiwan dan Cina. Menariknya, Korea adalah satu-satunya negara Asia Timur yang telah melaporkan asosiasi sindrom tinggi yang sebanding dengan negara-negara Barat (Chung dkk., 2020).

Atresia bilier terkait CMV adalah temuan yang relatif baru dibandingkan dengan bentuk atresia bilier lainnya. Bentuk atresia bilier ini kita ketahui setelah penemuan bahwa beberapa bayi atresia bilier memiliki antibodi IgM terhadap virus CMV. Atresia bilier terkait CMV cenderung muncul terlambat dan memiliki prognosis yang buruk secara keseluruhan. Dalam studi yang dilaporkan oleh Davenport dkk. hanya 10% pasien atresia bilier dari studi mereka memiliki CMV IgM positif dan sebagian besar adalah bayi non-Kaukasia (Lakshminarayanan dan Davenport, 2016). Sebaliknya, atresia bilier terkait CMV tampaknya lebih sering terjadi pada bayi Asia yang terdiagnosis dengan atresia biliar. Xu dkk. (2012) telah melaporkan bahwa hingga 50% kasus atresia bilier di Cina dapat terkait CMV berdasarkan studi biopsi hati. Mereka menarik kesimpulan bahwa infeksi perinatal CMV bisa menjadi etiologi penting

untuk atresia bilier di Cina. Namun, masih ada kekurangan kesepakatan universal untuk pemberantasan CMV sebagai bagian dari pengobatan adjuvan untuk atresia bilier (Chung dkk., 2020).

Klasifikasi Atresia Bilier

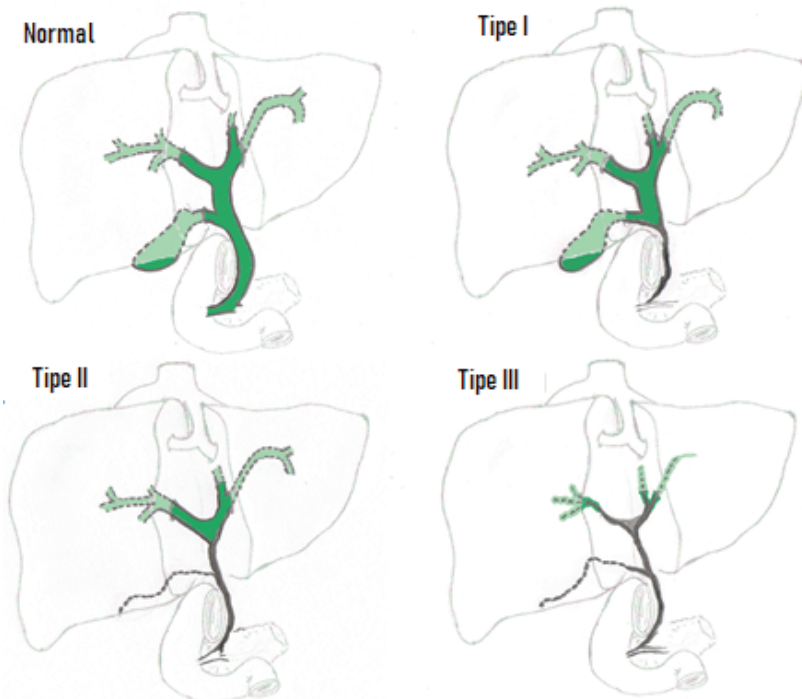
Atresia bilier adalah tidak adanya atau kecilnya lumen pada sebagian atau keseluruhan traktus bilier ekstrahepatik yang menyebabkan hambatan aliran empedu. Hal ini menyebabkan terjadinya penumpukan empedu dalam hepar dan meningkatnya bilirubin direk. Atresia bilier terjadi karena proses inflamasi secara progresif yang menyebabkan kerusakan duktus bilier ekstrahepatik sehingga menyebabkan gangguan aliran empedu di hepar (Hartley dkk., 2009; Mieli-Vergani, 2009).

Berdasarkan klasifikasi menurut Kasai, atresia bilier dibagi menjadi tiga tipe sebagai berikut (Hartley dkk., 2009; Wildhaber, 2012).

1. Tipe I apabila atresia sebagian atau total dari *common bile duct* sedangkan pada segmen proksimal masih terbuka.

2. Tipe II terdiri dari
 - a. Tipe IIa yaitu apabila terjadi obliterasi *common hepatic duct* namun *common bile duct*, *cystic duct*, dan kandung empedu masih normal.
 - b. Tipe IIb yaitu obliterasi *common bile duct*, *common hepatic duct*, dan *cystic duct* namun kandung empedu masih normal.
3. Tipe III yaitu terjadi obliterasi semua sistem duktus bilier ekstrahepatik sampai ke hilus.

Klasifikasi atresia bilier berdasarkan *The Japanese of Pediatric Surgeons* dibagi menjadi 3 tipe (Gambar 6) yaitu tipe I: atresia pada tingkat *common bile duct* (5-12% kasus), tipe II: atresia pada tingkat *hepatic bile duct* (2-2,5% kasus), dan tipe III :atresia pada tingkat *porta hepatis* (85%->90% kasus) (Hartley dkk., 2009; Moreira dkk., 2012).



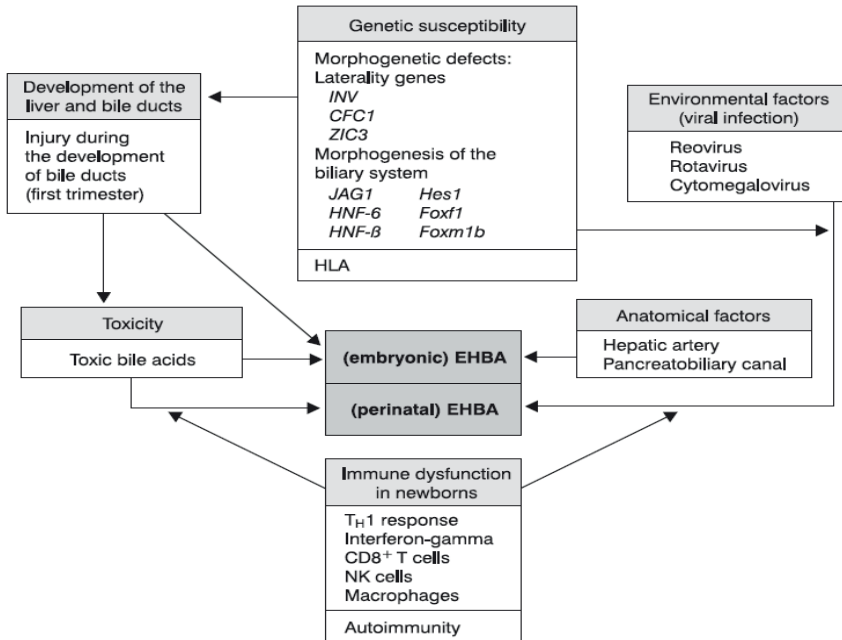
Gambar 8. Klasifikasi atresia bilier menurut *The Japanese of Pediatric Surgeons*.
(Sumber: Moreira dkk., 2012)

Etiologi dan Patogenesis Atresia Bilier

Secara teori penyebab atresia bilier didasarkan pada gambaran klinis dan epidemiologi. Dua gambaran klinis dari atresia bilier menunjukkan bagaimana proses biologi utama yang terjadi sebagai penyebab atresia bilier. Pertama, bentuk fetal/embrionik yang dihubungkan dengan onsets penyakit yang terjadi selama kehamilan serta berhubungan dengan kelainan kongenital yang lain. Kejadian dari tipe yang pertama ini meliputi 10-20% kasus. Kedua, bentuk perinatal/*postnatal* yang mewakili 80–90 % kejadian. Beberapa faktor sebagai penyebab dari obstruksi duktus biliaris pada kedua tipe ini antara lain infeksi, autoimun, genetik, morfogenik, dan gangguan vaskuler (Gambar 9) (Carvalho dkk., 2007).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa morfogenesis duktus biliaris pada atresia bilier dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain infeksi, genetik, dan faktor imunologis. Sebagian besar penyebab dari atresia bilier didapatkan pada

masa perinatal dan diduga karena proses inflamasi yang menyebabkan terjadinya fibrosis dan obstruksi lumen duktus (Perlmutter dan Shepherd, 2002). Kemajuan terbaru pemahaman tentang bagaimana sistem imun tubuh memainkan peran dalam patogenesis atresia bilier masih merupakan hal yang sangat menjanjikan untuk mengeksplorasi kemungkinan tata laksana baru atresia bilier. Faktor imunologi yang terdiri dari sistem imun *innate* dan adaptif memiliki peran penting dalam etiologi atresia bilier pada fase awal penyakit. Teori tentang proses autoimunitas pada duktus biliaris menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang berjalan terjadi akan berakhir dengan terjadinya fibrosis pada duktus biliaris (Petersen dan Davenport, 2013)

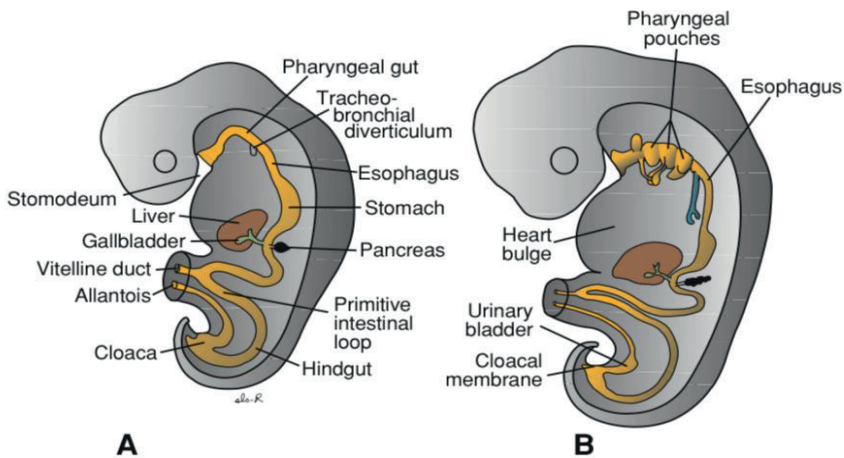


EHBA = extrahepatic biliary atresia; HLA = human leukocyte antigen; NK = natural killer.

Gambar 9. Faktor-faktor yang diduga sebagai penyebab pada patogenesis atresia bilier (Sumber: Carvalho dkk., 2007)

PERAN FAKTOR GENETIK DAN MORFOGENESIS DALAM PATOGENESIS ATRESIA BILIER

Primordium hepar muncul pada pertengahan minggu ketiga sebagai suatu divertikulum hepar yang merupakan tonjolan dari epitel endodermis. Divertikulum ini akan berproliferasi dengan cepat sehingga menembus septum transversum yaitu lempeng mesoderm di antara rongga perikardium dengan tungkai *yolk sac*. Hubungan antara divertikulum hepar dengan deodenum akan menyempit membentuk suatu duktus biliaris dan kandung empedu. Selanjutnya, sisa epitel dari divertikulum hepar akan berdiferensiasi menjadi parenkim dan lapisan saluran empedu (Gambar 10) (Sadler, 2006).



Gambar 10. Embriogenesis hepar dan saluran empedu manusia
(Sumber: Sadler, 2006)

Perkembangan sistem bilier yang penting dimulai pada masa fetus pada usia kehamilan minggu 11 sampai 13, yang saat itu sel hati menghasilkan empedu. Kegagalan remodeling dari struktur *ductal plate* pada masa itu dapat menyebabkan gangguan pembentukan jaringan mesenkim di sekeliling hilus duktus biliaris. Sehingga pada

saat terjadinya aliran empedu pertama kali akan terjadi ruptur pada jaringan tersebut. Ekstravasasi cairan empedu pada jaringan sekitar duktus menyebabkan terjadinya inflamasi dan fibrosis sehingga terjadi obliterasi sekunder dan obstruksi duktus biliaris ekstrahepatik sisi distal (Sokol, 2003).

Dugaan kelainan morfogenesis atresia bilier dihubungkan dengan adanya kelainan kongenital yang lain. Kelainan kongenital yang dapat menyertai atresia bilier di antaranya polisplenia, situs inversus, anomali jantung, atresia deodenum, dan atresia esofagus. Berdasarkan studi dikatakan bahwa hingga 20% atresia bilier pada bayi disertai dengan kelainan kongenital yang lain. Kelainan kongenital yang seringkali terjadi adalah *biliary atresia splenic malformation syndrome* ($\pm 10\%$), yang terdiri dari *polysplenia* (90%), *situs inversus* (50%), dan gangguan vaskular seperti tidak adanya vena cava inferior dan *preduodenal portal vein* (Hartley dkk., 2009).

Tabel 8 menjelaskan gambaran klinis lain yang berhubungan dengan *biliary atresia splenic malformation syndrome*. Selain itu, atresia bilier juga dikaitkan dengan kelainan genetik lainnya termasuk trisomy 18 dan 21 (Hartley dkk., 2009).

Tabel 8. Manifestasi Klinis pada *biliary atresia splenic malformation syndrome*

	Frekuensi
<i>Splenic malformation (polysplenia, asplenia, double spleen)</i>	100%
Situs inversus	37%
Preduodenal portal vein	40%
Malrotasi usus	60%
Absent inferior vena cava	70%
Anomali pada jantung, seperti <i>ventricular septal defect, atrial septal defect, hypoplastic left heart</i>	45%
Anomali pada pankreas, seperti <i>pancreas anulare</i>	11%

(Sumber: Hartley dkk., 2009)

Studi yang dilakukan pada tikus transgenik dengan mutasi insersi resesif pada bagian proksimal kromosom 4 dan delesi dari gen inversin menunjukkan terjadinya gangguan program morfogenesis simetri dari organ viseral dan perkembangan awal dari traktus biliaris ekstrahepatik. Lebih lanjut gen inversin mempunyai peran penting dalam morfogenesis sistem biliaris ekstrahepatik. Hal ini ditunjukkan dengan adanya kelainan pada arsitektur sistem biliaris ekstrahepatik. Studi pada manusia didapatkan bahwa pada penderita atresia bilier ekstrahepatik mempunyai gambaran mutasi pada gen inversin yang terdapat pada kromosom *9q22.3 - q31.1* (Schön dkk., 2002).

Sebuah penelitian pada hati manusia dari beberapa fase perkembangan fetus menunjukkan bahwa duktus biliaris berasal dari jaringan mesenkim di sekitar vena porta. Sel prekursor hepar berdiferensiasi menjadi selapis sel yang kemudian berkembang menjadi dua lapis, menyebar dan mengalami *remodelling* sebagai *monolayer* yang mengelilingi lumen. Pada penderita atresia bilier terjadi penghentian remodeling sehingga lumen tidak terbentuk (*ductal plate malformation*) (Huppert, 2011).

Menggunakan teknologi canggih *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), sebuah kelompok dari China melakukan genotipe hampir setengah juta *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) pada atresia bilier dan menemukan hubungan yang kuat antara atresia bilier dengan SNP *rs17095355* pada kromosom *10q24*. Salah satu gen di area SNP ini adalah *adducin 3* (ADD3), gen ADD3 diekspresikan dalam hepatosit dan epitel biliar, dan terlibat dalam perakitan jaringan protein membran *spektrin-aktin* di tempat kontak sel ke sel. ADD3 yang rusak dapat menyebabkan deposisi aktin dan miosin yang berlebihan, yang berkontribusi pada fibrosis biliar. Asosiasi genetik telah dijelaskan paling sering dalam hubungan dengan sindrom atresia bilier atau atresia bilier dengan anomali lainnya. Beberapa laporan kasus yang telah diterbitkan mengidentifikasi atresia bilier yang terkait dengan *ichthyosis vulgaris* kongenital, hipoparatiroidisme, tuli sensorineural,

sindrom displasia ginjal (insufisiensi haplo gen GATA3), dan gangguan luminal gastrointestinal (fistula trakeoesofageal dan atresia duodenum) (Kilgore dan Mack, 2017).

PERAN INFEKSI VIRUS DALAM PATOGENESIS ATRESIA BILIER

Infeksi virus sebagai etiologi atresia biliar pertama kali dikemukakan beberapa dekade lalu oleh Landing, yang mengusulkan bahwa fenotipe atresia biliar dapat diakibatkan oleh adanya paparan virus yang menghasilkan rangkaian kolestasis intrahepatik neonatus dan kista koledokus. Teori ini awalnya didukung oleh adanya biopsi hati dari infiltrat sel mononuklear saluran portal yang menunjukkan proses inflamasi yang mengarah ke obstruksi saluran empedu. Baru-baru ini, teori ini telah didukung oleh pengembangan model tikus atresia biliar yang diinduksi virus dan oleh pengamatan bahwa respons imun pada atresia biliar mirip dengan yang terlihat pada infeksi virus (ekspresi protein Mx yang tinggi, induksi respons TH1, dan *upregulation reseptor Toll-like* (TLR 3 dan 7). Beberapa virus, termasuk Hepatitis B, virus Herpes manusia, Human Papillomavirus, virus Epstein-Barr, *Cytomegalovirus* (CMV), Rotavirus, dan Reovirus telah diusulkan dalam etiologi atresia biliar. Namun, identifikasi virus pada individu dalam serum dan jaringan tidak konsisten pada populasi yang berbeda. Perhatian dalam beberapa tahun terakhir telah difokuskan pada reovirus, rotavirus, dan CMV, yang akan dijelaskan berikut ini (Ghazy dkk., 2018; Zhao dkk., 2015).

1. *Cytomegalovirus* (CMV)

CMV adalah virus *double-stranded deoxyribonucleic acid* (DNA) yang mampu menginfeksi sel epitel saluran empedu. Bayi dengan (IgM) positif atresia biliar menunjukkan tingkat indeks rasio aspartat aminotransferase dan aspartat aminotransferase terhadap platelet yang lebih tinggi dan menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah tanpa transplantasi hati (Ghazy dkk., 2018).

2. Reovirus

Pada studi yang menggunakan tikus yang telah diinfeksi menggunakan reovirus tipe III dapat menunjukkan kerusakan bilier dan hati yang serupa pada atresia bilier di manusia. Dalam model hewan ini, infeksi neonatal dengan reovirus menginduksi hepatitis dan nekrosis epitel biliar IHBD dan EHBD, dengan edema dan inflamasi saluran empedu terkait bersama dengan obstruksi luminal ireversibel (Ghazy dkk., 2018).

3. Rotavirus

Kolangiositis intrahepatik pada pasien dengan atresia bilier baik sindromik maupun non-sindrom menunjukkan penurunan jumlah silia primer yang secara morfologis abnormal. Jumlah silia menurun pada kolangiositis primer yang terinfeksi rhesus rotavirus dan EHBD dari pasien atresia bilier manusia, menunjukkan bahwa kelainan silia adalah bagian dari patofisiologi atresia bilier (Ghazy dkk., 2018).

KELAINAN VASKULER DALAM PATOGENESIS ATRESIA BILIER

Duktus biliaris menerima aliran darah dari sistem arteri, sehingga jika terdapat keadaan yang menyebabkan gangguan pada aliran darah akan menyebabkan nekrosis dan fibrosis pada jaringan duktus biliaris ekstrahepatik. Hal ini dibuktikan pada model hewan coba domba yang diikat arteri hepatiknya berakibat terjadinya atresia bilier (Moreira dkk., 2012).

Sebuah studi pada 47 penderita atresia bilier menunjukkan adanya peningkatan diameter luar pada arteri di hepar. Peningkatan diameter luar ini tidak diikuti peningkatan diameter lumen, bahkan lumen arteri pada penderita atresia bilier lebih sempit dibanding kelompok kontrol yaitu bayi normal dan juga penderita penyakit hepar yang lain. Hal ini menunjukkan peningkatan ketebalan dari lumen pada percabangan arteri penderita atresia bilier. Ketebalan *arteriole* antara penderita atresia bilier dan kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan signifikan, walaupun

3 dari 7 spesimen arteriol menunjukkan penebalan tunika media yang hampir semuanya disebabkan oleh penebalan lapisan otot polos konsentris (dos Santos dkk., 2005).

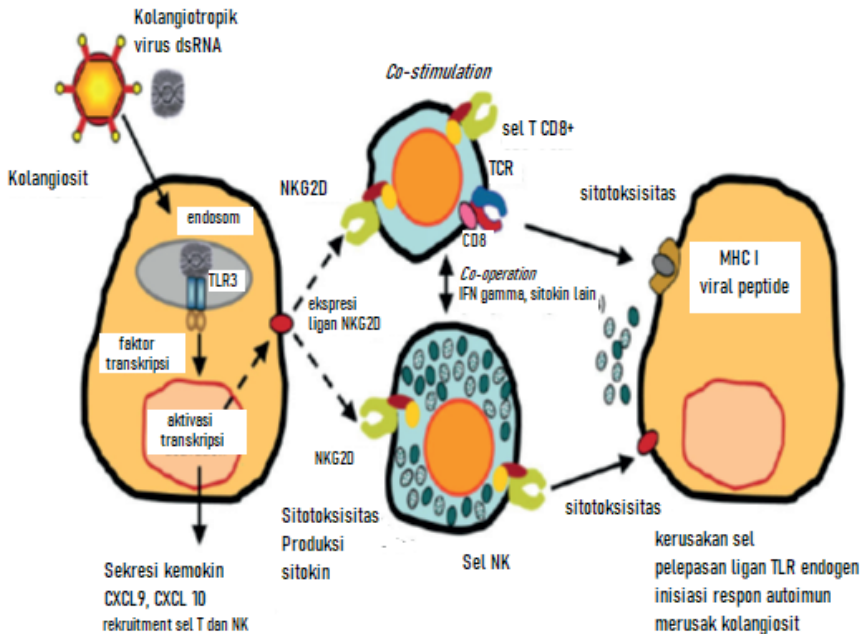
Karakteristik penebalan arteri hepatica pada penderita atresia bilier berbeda dengan penderita penyakit hati lainnya, diduga penebalan dinding arteri ini spesifik untuk penderita atresia bilier. Proses ini diduga berkaitan dengan patogenesis atresia bilier yang kemungkinan pada penderita atresia bilier dengan kondisi dinding arteri tersebut terjadi gangguan nutrisi duktus biliaris dan juga struktur lain sehingga mempengaruhi morfologi dan fungsi dari duktus bilier. Beberapa faktor lain seperti hemodinamik, genetik, dan infeksi virus diduga juga memiliki peran dalam penebalan dinding arteri. Lapisan medial arteri yang menebal berhubungan dengan hilangnya duktus biliaris interlobular sehingga menyebabkan terjadinya atresia bilier (dos Santos dkk., 2005).

MEKANISME IMUNOLOGIS DALAM PATHOGENESIS ATRESIA BILIER

Peran sistem imun dalam cedera dan obstruksi saluran empedu kurang dipahami dengan baik hingga saat ini dan masih merupakan fokus dari penelitian yang intensif, antara lain dalam aspek biologi, imunologi, genomik, dan genetik (Mack dan Sokol, 2005). Atresia bilier merupakan hasil dari fenomena *multiple hit*. Teori ini menjelaskan keterlibatan virus pada epitel biliaris sebagai antigen baru yang di ekspresikan pada permukaan epitel duktus biliaris yang dikenali oleh sel limfosit T. Hal ini menyebabkan terjadinya inflamasi dan fibrosis duktus biliaris. Imunitas yang unik pada neonatus memegang peranan yang penting dalam menjelaskan proses terjadinya atresia bilier. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat peran sistem kekebalan yang menargetkan epitel saluran empedu sehingga mengganggu aliran empedu pada mekanisme terjadinya atresia bilier (Bessho dan Bezerra, 2011). Sel epitel biliaris merupakan sel yang poten secara imunologis. Sel epitel biliaris

menyekresi sitokin secara aktif dan mengekspresikan reseptor imun pada proses inflamasi. Kemampuan sel-sel epitel biliaris mengenal virus melalui *pathogen-recognition receptors* (PRRs), yaitu *toll like receptor* (TLR) mampu mengaktifkan protein tertentu dan berperan dalam proses imun sehingga terjadi sintesis sitokin proinflamasi. Antigen virus diduga mengeluarkan reaksi silang dengan antigen biliaris, yang memicu respons imun terhadap virus dan juga antigen biliaris. Hal ini menyebabkan cedera imunitas yang menetap terhadap sel-sel duktus biliaris dan akan menyebabkan progresivitas dari penyakit (Sokol, 2003; Harada, 2010). Aktivasi dari TLR pada kolangiosit terjadi pada infeksi virus yang dipicu oleh molekul endogen maupun akibat infeksi viral sendiri. Selanjutnya TLR yang berikatan dengan ligannya akan menarik molekul dan selanjutnya akan mengaktifasi *nuclear factor* (NF-Kb) (Chen dkk, 2008). Sel epitel duktus biliaris (kolangiosit) yang terinfeksi virus akan menyebabkan ikatan dsRNA virus dengan TLR3. Ikatan ini meningkatkan sinyal TLR3 dalam menginduksi aktivasi suatu faktor transkripsi yaitu NFkB yang kemudian akan mengaktifasi reseptor Nkg2d serta meningkatkan sekresi kemokin (CXCL9, CXCL10). Terjadi migrasi dari sel NK dan sel T CD8⁺ akibat dari sekresi kemokin. Sel NK yang diaktivasi oleh Nkg2d akan meningkatkan fungsi sitotoksik terhadap sel yang terinfeksi serta meningkatkan sitokin pro-inflamasi. Sedangkan sinyal dari Nkg2d pada sel T CD8 akan mengaktifasi kostimulator pada sel T CD8 yang akan bersinergi dengan reseptor TCR dalam pengenalan MHC kelas 1 yang pada akhirnya akan terjadi lisis pada kolangiosit yang terinfeksi. Sel NK dan sel T CD8 akan melibatkan disekresinya IFN- γ dan sitokin proinflamasi lainnya yang akan memicu proses inflamasi pada duktus biliaris (Gambar 11). Temuan ini mengidentifikasi sel NK sebagai inisiator utama cedera kolangiosit melalui Nkg2d dan menunjukkan bahwa cedera pada epitel duktus menyebabkan munculnya fenotipe atresia bilier eksperimental (Sharland dan Gorrell, 2009). Studi pada hewan coba yang menginkubasi sel NK hati yang diisolasi dari kolangiosit tikus yang terinfeksi RRV menunjukkan bahwa tidak terjadi lisis ketika

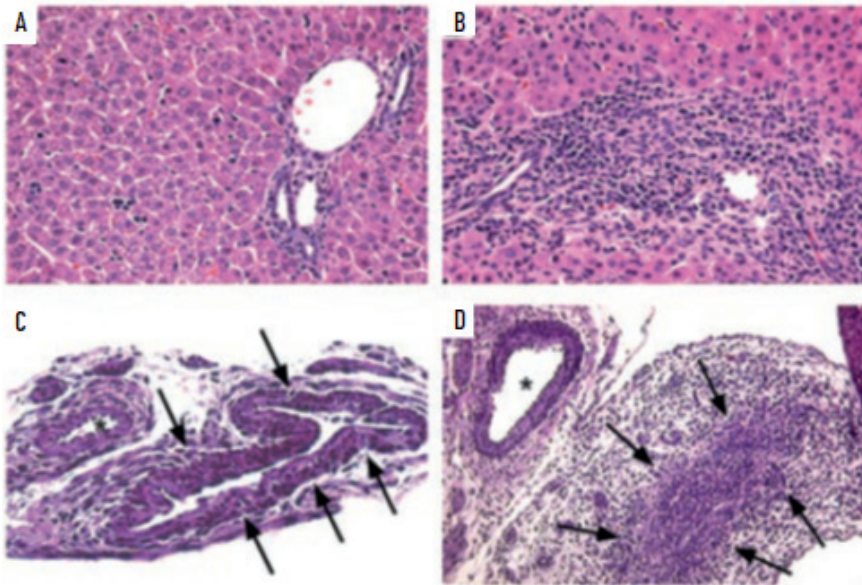
reseptor pengaktifan Nkg2d pada sel NK diblokir. Pengeblokan terhadap antibodi Nkg2d setelah lahir dapat mencegah perkembangan ikterus pada tikus baru lahir yang terinfeksi RRV. Dari pemeriksaan histologis dari saluran empedu ekstrahepatik didapatkan hasil epitel yang masih utuh, tanpa kerusakan duktus biliaris (Shivakumar dkk., 2009; Bessho dan Bezerra, 2011).



Gambar 11. Peranan sel NK dalam proses inflamasi dan fibrosis pada duktus biliaris (Sumber: Sharland dan Gorrell, 2009)

Sebuah studi pada model hewan coba menunjukkan, hewan coba yang diinduksi infeksi rotavirus pada 24 jam pertama setelah lahir dapat menyebabkan atresia bilier pada pemeriksaan duktus biliaris 7 hari setelah induksi (Gambar 12). Seminggu setelah diinfeksi virus, terdapat sekumpulan limfosit pada daerah portal. Hasil pemeriksaan menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi yang signifikan dari sitokin Th1 yaitu IFN- γ dengan konsentrasi tinggi pada hari ketujuh dan menurun

hingga mencapai angka normal pada hari ke-14. Dengan pemeriksaan *flowcytometri* didapatkan peningkatan 40 kali lipat ekspresi IFN- γ dalam limfosit CD3+CD4+ dan peningkatan 18 kali lipat pada CD3+CD8+ pada tujuh hari setelah induksi. IFN- γ merupakan efektor penting untuk fenotipe Th1 sehingga ekspresi berlebihan IFN- γ pada hepar konsisten dengan peran IFN- γ dalam inflamasi dan obstruksi duktus biliaris (Shivakumar dkk., 2004).

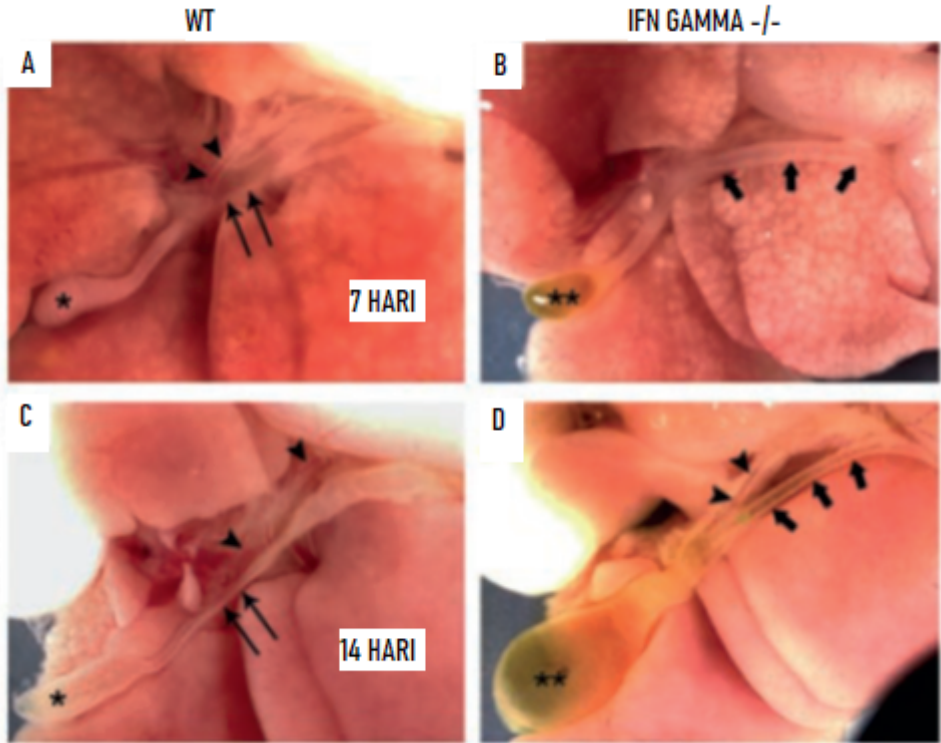


Keterangan: A. Gambaran daerah portal hepar normal. B. Ekspansi daerah portal oleh sel-sel inflamasi dan proliferasi sel-sel duktus biliaris. C. Gambaran duktus biliaris ekstrahepatik normal. D. Obstruksi lumen duktus biliaris ekstrahepatik.

Gambar 12. Inflamasi duktus bilier setelah 7 hari induksi infeksi pada hewan coba atresia bilier (Sumber: Shivakumar dkk., 2004)

Pada eksperimen berikutnya, dengan menginaktivasi gen IFN- γ melalui rekayasa genetik hewan coba mencegah obstruksi duktus biliaris ekstrahepatik (Gambar 13). Kemudian pemberian kembali IFN- γ akan menyebabkan terjadinya kembali obstruksi duktus biliaris ekstrahepatik

(Shivakumar dkk., 2004).



Keterangan: **A.** Gambaran traktus biliaris hewan coba setelah 7 hari di infeksi menunjukkan adanya hilum yang sempit, vesika bilier yang mengkerut, dan duktus biliaris yang atretik. **B.** Gambaran traktus biliaris yang direkayasa genetik menunjukkan adanya vesika bilier yang mengandung empedu, duktus biliaris yang tidak obstruksi. **C.** Gambaran traktus biliaris yang lebih atretik setelah 14 hari. **D.** Gambaran aliran empedu dari vesika bilier ke deudenum.

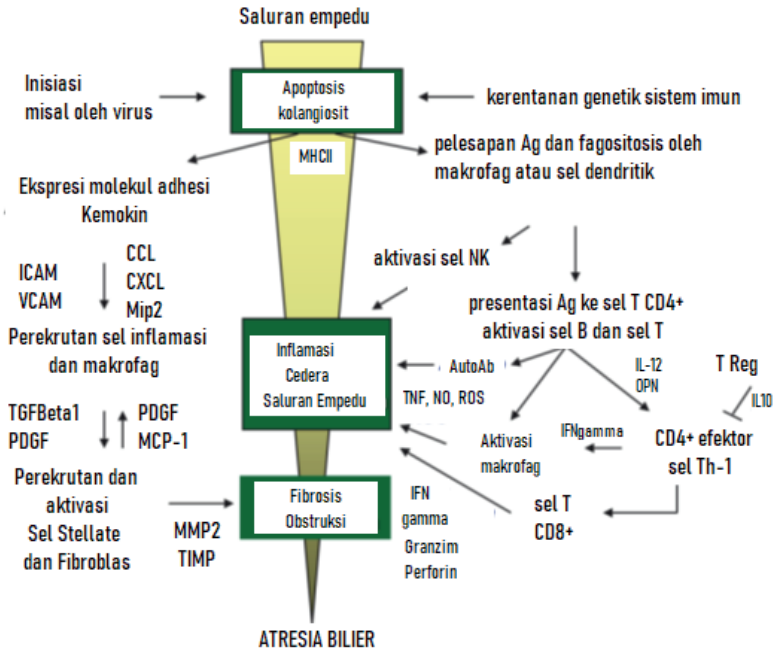
Gambar 13. Gambaran anatomi traktus biliaris pada dua kelompok hewan coba dengan inaktivasi gen yang mengekspresikan IFN γ (B dan D) dan hewan coba tanpa rekayasa genetik (A dan C) setelah induksi infeksi virus

(Sumber: Shivakumar dkk., 2004)

Ekspresi abnormal dari *Human leukocyte Antigen (HLA)-DR* pada epitel biliaris ditemukan pada penderita atresia bilier, yakni adanya sel

tersebut diduga bertindak sebagai *antigen-presenting cells* (APC) dan secara langsung mengaktifasi limfosit T. Peningkatan ekspresi molekul adhesi pada infiltrat inflamasi pada daerah portal dan juga peningkatan ekspresi ICAM-1 pada penderita atresia bilier. Ekspresi molekul adhesi yang meningkat diduga memiliki peran penting dalam reaksi inflamasi pada atresia bilier melalui retensi dan aktivasi dari leukosit (Sokol, 2003).

Studi tentang konsep patogenesis yang dilakukan pada tahun 2012, mengemukakan tentang etiologi cedera pada duktus biliaris yang berakibat fibrosis dan obstruksi (Gambar 14). Diawali oleh kejadian infeksi virus (rotavirus, reovirus, *cytomegalovirus*) pada saat pre atau perinatal akan menginduksi kejadian apoptosis dari epitel saluran empedu dan sel epitel ini akan mengekspresikan MHC kelas II karena pengaruh berbagai kerentanan genetik. Virus, benda asing, atau antigen saluran empedu yang berubah akan difagosit oleh makrofag atau sel dendritik dan akan dipresentasikan ke sel T *naïve* pada kelenjar getah bening lokal tempat sel-sel CD4+ diaktifasi dan berproliferasi (Gambar 12 sebelah kanan). Sel CD4+ yang diaktifkan ini akan menyebabkan stimulasi makrofag yang diinduksi oleh IFN- γ dan aktivasi sel sitotoksik CD8+ serta sel B. Pelepasan TNF α , oksida nitrat (NO), dan *reactive oxygen species* (ROS) oleh makrofag, *autoantibody* oleh sel plasma, dan granzim, perforin, dan IFN- oleh sel T CD8+ menyebabkan cedera sel epitel duktus biliaris (kolangiosit) yang akan berlanjut ke jalur apoptosis dan nekrosis. Secara bersamaan, kolangiosit, dan sel endotel pembuluh darah meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan mengeluarkan kemokin untuk merekrut neutrofil dan makrofag ke duktus biliaris yang mengalami cedera (Gambar 12). Sel-sel ini akan merekrut dan mengaktifkan sel-sel *stellate* hepar (miofibroblas) dan *fibroblast*, yang kemudian akan memproduksi matriks ekstraseluler dan ini akan menyebabkan fibrosis duktus biliaris. Hasil dari cedera kolangiosit, peradangan, dan fibrosis akan menyebabkan obstruksi saluran empedu yang akan berakhir dengan atresia bilier (Mack dkk., 2012).

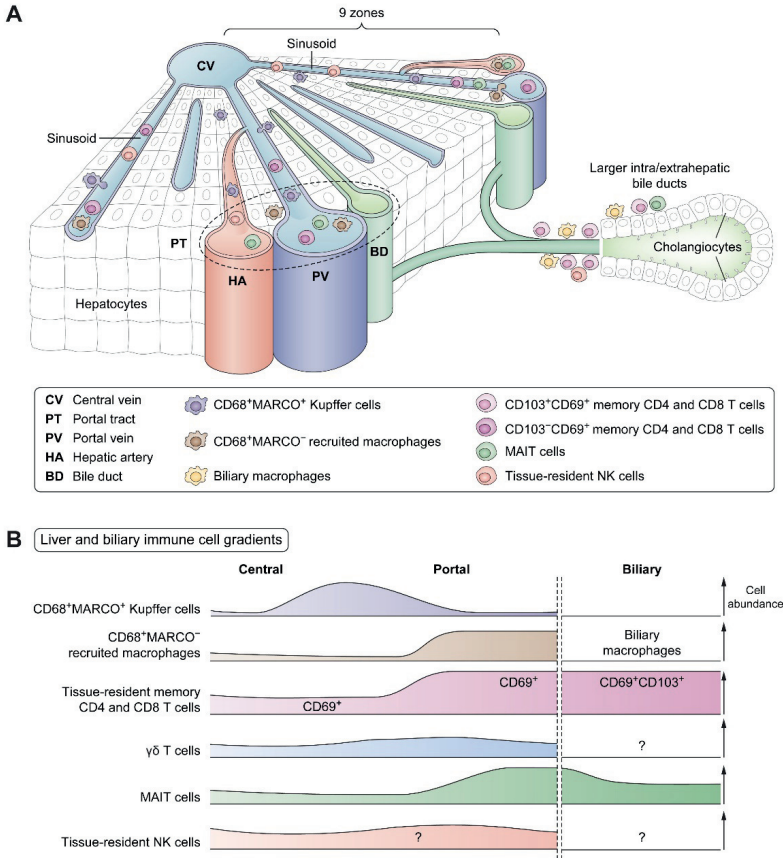


Gambar 14. Cedera duktus biliaris pada atresia bilier
(Sumber: Mack dkk., 2012)

PERAN SISTEM IMUN *INNATE* PADA PATOGENESIS ATRESIA BILIER

Komposisi sistem imun pada hati dan saluran empedu berbeda dengan sistem imun yang didapatkan pada sirkulasi. Meskipun ada beberapa hal yang belum diketahui, komposisi sel imun pada bagian portal, periportal, area tengah dan tengah pada lobulus hati berbeda (Björkström, 2022).

Secara mikroskopis, hati adalah organ yang sangat bertingkat dengan unit fungsional yang berupa lobulus hati. Kolangiosit hanya membentuk 5% dari semua sel di hati dan terlokalisasi di daerah tertentu di dalam lobulus hati (saluran portal). Komposisi sel imun hati bervariasi di seluruh lobulus hati (Gambar 15). Kolangiosit adalah pemberi respon awal terhadap kondisi stres dan berperan dalam menyebarkan respon imun berikutnya (Björkström, 2022).



Gambar 15. Gradien struktur sel imun pada hati dan saluran empedu
(Sumber: Björkström, 2022)

Imunitas merupakan kemampuan pertahanan makhluk hidup terhadap infeksi dan terdiri dari 2 bagian yaitu *innate immunity* dan imunitas adaptif. Imunitas alami merupakan pertahanan "primitif" yang sudah ada sebelum terjadi infeksi sehingga tidak spesifik terhadap antigen tertentu. Secara umum imunitas alami mempunyai 4 komponen pertahanan yaitu anatomi, fisiologi, fagositik, dan inflamasi. Banyak molekul yang terlibat dalam imunitas alami memiliki kemampuan untuk mengenali molekul asing. Molekul-molekul tertentu spesifik terhadap

mikroba dan virus tertentu sehingga kemampuan untuk mengenali benda asing secara cepat merupakan karakteristik utama dari imunitas alami. Molekul tersebut terdiri dari molekul terlarut dan reseptor membran sel. Salah satu kelompok reseptor membran sel tersebut adalah *toll like receptor* (TLR). TLR memegang peran penting dalam sistem imunitas alami dengan mengenali pola molekuler terkait patogen yang berasal dari berbagai mikroba (Kawasaki dan Kawai, 2014).

Dalam kondisi normal, cairan empedu merupakan cairan steril hasil sekresi sel hepatosit. Namun, struktur traktus biliaris membuatnya rentan terjadi infeksi. Muara duktus koledokus ke dalam duodenum memungkinkan terjadinya kontak dengan koloni kuman. Duktus biliaris intrahepatikus juga rentan infeksi dengan adanya vena porta yang membawa nutrisi, kuman, dan virus dari usus. Untuk itu diperlukan suatu mekanisme pertahanan untuk melindungi traktus biliaris dari kuman patogen. Kolangiosit mampu memodulasi respons imun terhadap infeksi mikroba dan virus dengan menyinkronisasi aktivasi positif dan regulasi negatif pada imunitas epitel biliaris (Chen dkk., 2008).

Beberapa kelompok protein terlibat dalam proses pengenalan patogen. TLR dan *nucleotide binding oligomerization domain proteins* (NODs) merupakan kelompok reseptor yang diketahui terbaik dalam proses tersebut (Gambar 15). Sebuah penelitian menunjukkan 10 TLR pada manusia ditemukan pada kolangiosit manusia yang dibuktikan lebih lanjut dengan pemeriksaan histokimia. Aktivasi dari TLR pada kolangiosit terjadi pada infeksi bakteri, virus, dan parasit yang dipicu oleh molekul endogen maupun akibat infeksi viral atau mikrobial sendiri. Selanjutnya TLR dan NODs yang berikatan dengan ligannya akan menarik molekul adaptor untuk mengaktivasi *nuclear factor kappa* (NFkB). Aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF-Kb) melalui TLR/NODs terjadi pada infeksi virus (Chen dkk, 2008).

Aktivasi kaskade sinyal intraseluler melalui *pathogen-recognition receptors* (PRRs) akan mengawali respons imun epitel kolangiosit. Adanya sitokin dan kemokin serta molekul adesi akan menyebabkan

respons imun pada traktus biliaris dan juga sel hati. Kolangiosit manusia menyekresi IL-8 dan protein kemotaktik monosit yang akan menarik netrofil, monosit, dan sel T. Pada kondisi patologis, kolangiosit akan menghasilkan *human growth factor*, *platelet derived growth factor*, *tumor growth factor- β 2*, *connective tissue growth factor*, dan *endothelin-1*. Jalur sinyal TLR berperan penting dalam produksi sitokin dan kemokin kolangiosit. Kolangiosit mengekspresikan molekul adhesi pada permukaan sel untuk memfasilitasi interaksi dengan sistem imun hati. Molekul adhesi memungkinkan terjadinya aktivasi efektor limfosit sitotoksik. Kemampuan kolangiosit untuk mengekspresikan MHC kelas II dan bertindak sebagai *Antigen Presenting Cells* (APCs) meningkat bila terjadi cedera kolangiosit atau diinduksi oleh IFN- dan IL-1 (Chen dkk., 2008; Björkström, 2022).

Respons imun yang baik diperlukan kolangiosit untuk mempertahankan homeostasis traktus biliaris. Kolangiosit berinteraksi dengan sel lain di hepar (limfosit dan sel Kupffer) melalui molekul adhesi dan mediator imun namun juga menjadi target-target sel tersebut melalui molekul imunoregulator. Respons dan durasi kerja TLR pada kolangiosit sangat teratur. Aktivasi TLR akan mengaktifkan mekanisme umpan balik yang berlawanan dengan kerja TLR sehingga terjadi resolusi inflamasi (Sharland dan Gorrell, 2009).

Kolangiosit mengekspresikan beberapa reseptor sitokin dan kemokin diantaranya IL-4, IL-5, IL-6, IFN- dan TNF- α . Namun, kolangiosit juga dipengaruhi sitokin dan kemokin sel-sel hati dalam proliferasi, sekresi, apoptosis, sitotoksitas dan ekspresi molekul adhesi. Adanya kontak langsung antar sel kolangiosit merupakan sel yang menjadi target dari sel-sel hati, memungkinkan proses tersebut berperan dalam patogenesis berbagai penyakit hepatobilier (Chen dkk., 2008; Björkström, 2022).

Aktivasi TLR yang sangat teratur penting bagi kolangiosit untuk bisa mengenali pathogen yang berada di permukaan sel. Peningkatan TLR akan menyebabkan peningkatan imunitas alami epitel biliaris.

Penelitian pada penderita sirtrosis bilier menunjukkan adanya peningkatan *up regulation* TLR. Aktivitas TLR perlu dikendalikan dengan adanya *down regulation*, yakni terjadi pelepasan bahan ekstraseluler yang memengaruhi hubungan ligan-reseptor melalui regulator negatif transmembran dan aktivasi intraseluler antagonis (Chen dkk., 2008).

PERAN SISTEM IMUN ADAPTIF PADA PATOGENESIS ATRESIA BILIER

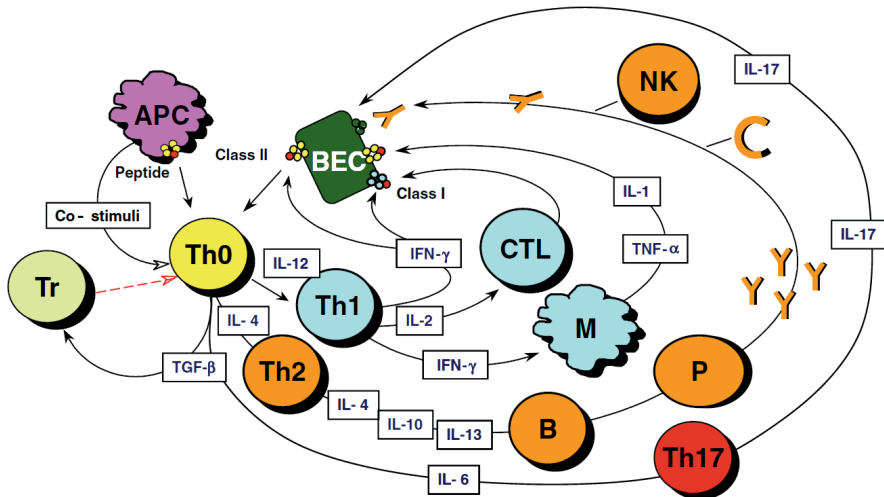
Respons imunitas adaptif distimulasi oleh paparan yang berulang dari patogen atau protein non mikroba (antigen). Karakteristik imunitas adaptif adalah mengenali pada molekul yang berbeda dan memiliki memori yang mampu membangkitkan dan merespons paparan yang berulang. Respons imun adaptif melibatkan dua proses, yaitu imunitas seluler yang dimediasi oleh sel T dan imunitas humoral yang dimediasi oleh sel B. Efektor sel T pada imunitas adaptif menghasilkan sitokin yang dapat secara langsung merusak sel atau secara tidak langsung dapat menyebabkan kerusakan melalui aktivasi sel kekebalan lain (seperti IFN- yang dihasilkan oleh sel T CD4+ yang dapat mengaktifasi makrofag). Respons sel T telah dikategorikan berdasarkan jenis sitokin yang dihasilkan. Th1 berperan pada IL-2, IFN- , dan TNF α , sementara sel Th2 pada IL-4, IL-5, dan IL-10. Saat ini, studi tentang patogenesis atresia bilier banyak difokuskan pada imunitas seluler yang dapat menyebabkan kerusakan duktus biliaris. Studi yang dilakukan pada hewan coba tikus setelah diinduksi RRV yang menghasilkan atresia bilier ditemukan pada duktus biliaris sel CD4+ yang menghasilkan IFN- dan TNF α satu minggu setelah injeksi RRV, kemudian diikuti oleh infiltrasi sel CD8+ dan makrofag setelah 2 minggu. Peran dari sel T CD4+ dan CD8+ terhadap kerusakan duktus biliaris telah banyak dilaporkan. Infiltrasi sel T CD4+ dan CD8+ di antara epitel saluran empedu pasien atresia bilier mengindikasikan terdapatnya peran sel tersebut dalam proses terjadinya degenerasi saluran empedu (Mack dan Sokol, 2005).

Limfosit B memiliki peran dalam imunitas humoral melalui pengenalan antigen dengan mensekresi antibodi spesifik terhadap suatu antigen. Analisis *in vitro* menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan dalam sel T yang memproduksi IFN- γ dari tikus yang diinduksi RRV sebagai respons terhadap autoantigen pada epitel saluran empedu. Induksi patologi saluran empedu ini terjadi tanpa adanya virus yang terdeteksi, menunjukkan respons yang pasti terjadi terhadap autoantigen saluran empedu. Selain itu, pada studi ini ditemukan adanya endapan imunoglobulin periductal dan antibodi serum yang reaktif terhadap protein epitel saluran empedu terdeteksi pada tikus yang diinduksi RRV. Studi ini mendukung teori yang ada, bahwa cedera saluran empedu yang progresif sebagian disebabkan oleh respons imun yang diperantarai sel T spesifik epitel saluran empedu (Mack dkk., 2006). Studi lain pada hewan coba yang diinduksi RRV menunjukkan adanya α enolase sebagai autoantibodi terhadap protein sitosolik sel epitel duktus biliaris. Autoantibodi IgM dan IgG α -enolase tingkat tinggi terdeteksi pada 40% bayi dan anak dengan atresia bilier (Lu dkk., 2010). Antibodi anti-enolase juga ditemukan pada penyakit autoimun lain termasuk penyakit hati autoimun. Hal ini menunjukkan bahwa antibodi ini mungkin menjadi penanda nonspesifik autoimunitas. Studi yang telah dilakukan mendukung terdapatnya peran *molecular mimicry* pada patogenesis atresia bilier (Lu dkk., 2010; Alvarez, 2013; Mack, 2015).

Mekanisme yang melibatkan peran sel T sitotoksik dalam menyebabkan kerusakan saluran epitel duktus bilier secara progresif yang kemudian menyebabkan fibrosis dan berakhir dengan pembuntuan saluran bilier telah dikemukakan oleh Mieli-Vergani dkk. seperti yang ditunjukkan pada gambar 16 (Mieli-Vergani, 2009).

Peptida antigen baru atau yang diubah disajikan pada limfosit *T helper naïf* (Th0) dalam molekul HLA kelas II oleh *antigen-presenting cell* (APC). Sel Th0 menjadi aktif, dan sesuai dengan keberadaannya di lingkungan mikro IL-12 atau IL-4 dan sifat antigen, berdiferensiasi menjadi Th1 atau Th2 dan memulai serangkaian reaksi imunologi sesuai dengan sitokin yang dihasilkan: Th2 mengeluarkan IL-4, IL-10, IL-13,

dan secara langsung memproduksi autoantibodi oleh limfosit B; Th1 mensekresi IL-2 dan *interferon gamma* (IFN- γ), yang merangsang sel T sitotoksik (CTL), meningkatkan *human leukocyte antigen* (HLA) kelas I dan menginduksi ekspresi molekul kelas II pada BEC dan mengaktifkan makrofag; Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan IL-1 dan *tumor nekrosis factor alfa* (TNF α). Jika Treg (Tr) tidak merespons, berbagai mekanisme efektor akan dipicu, antara lain penghancuran sel epitel bilier yang berasal dari aktivitas sel T sitotoksik; sitokin yang dirilis oleh Th1 dan perekrutan makrofag; aktivasi komplemen atau keterlibatan sel Fc *reseptor-bearing* seperti peran sebagai limfosit *natural killer cell* (NK) melalui ikatan autoantibodi pada permukaan sel epitel bilier (Gambar 16) (Mieli-Vergani, 2009).



Keterangan: BEC: biliary epithelial cell; Th0: T helper; APC: antigen presenting cell; IFN- γ : interferongamma; CTL: cytotoxic T cells; TNF- α : tumour necrosis factor alpha; Tr: regulatory T cells; NK: natural killer; TGF- β : tissue growth factor-beta

Gambar 16. Mekanisme imunologis atresia bilier
(Sumber: Mieli-Vergani, 2009)



Bab

10

Manifestasi Klinis Atresia Bilier

Penyebab kolestasis neonatal ekstrahepatik neonatal yang terbanyak adalah atresia bilier. Atresia bilier dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu bentuk embrio atau janin dengan bentuk perinatal atau *post-natal*. Hampir sekitar 90% atresia bilier terjadi pada masa perinatal dan sisanya adalah bentuk embrional sebesar 10%. Kedua bentuk ini berbeda dalam patogenesisnya (Carvalho dkk., 2007).

Gejala umum pada anak dengan atresia bilier adalah ikterus, tinja akolik, dan urine yang berwarna gelap (Mieli-Vergani, 2009). Keadaan umum bayi biasanya baik sehingga gejala umum dari atresia bilier ini tidak ada yang patognomonis. Hal inilah yang menyebabkan diagnosis atresia bilier sering kali terlambat untuk ditegakkan. Manifestasi klinis yang dapat ditemukan pada anak dengan atresia bilier, dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Manifestasi Klinis Atresia Bilier

Manifestasi Klinis	Keterangan
Ikterik	Gejala yang selalu menyertai
Tinja Pucat	Warna bervariasi dari putih hingga pucat
Urine Gelap	Berwarna gelap Disebabkan ekskresi bilirubin terkonjugasi yang larut air Terkadang bercampur dengan bekas tinja di popok bayi, sehingga seringkali dianggap sebagai tinja yang berwarna
Gagal tumbuh	Gangguan penyerapan lemak
Hepatosplenomegali dana sites	Pada usia > 3 bulan, dapat merupakan tanda sirosis

(Sumber: Hartley dkk., 2009)

Pemeriksaan penunjang yang diperlukan dalam menegakkan diagnosis meliputi laboratorium rutin untuk mengetahui fungsi hati (Tabel 10), pemeriksaan pencitraan untuk mengetahui patensi dari duktus biliaris, dan biopsi hepar untuk mengetahui gambaran histologi dari saluran bilier. Diagnosis atresia bilier sejak awal penyakit sangat menentukan prognosis penyakit. Kolestasis ekstrabilier menyebabkan tinja akolis. Oleh karena itu, sebagai skrining awal pemeriksaan tinja sangat bermanfaat (Hartley dkk, 2009; Mieli-Vergani, 2009).

Tabel 10. Gambaran laboratorium pada atresia bilier

	Kadar konsentrasi tipikal	Rentang normal
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	>100	<20
<i>Alkaline phosphatase</i> (IU/L)	>600	<500
γ glutamil transferase (IU/L)	>100 IU/L	20-40
<i>Aspartate aminotransferase</i> (U/L)	80-200	15-40
<i>Alanine aminotransferase</i> (U/L)	80-200	10-55
Albumin (g/L)	Normal	37-56
<i>Prothrombin time</i> (s)	Normal	9-13

Bilirubin, *alkaline phosphatase*, dan γ -*glutamyl transferase* meningkat, menandakan kolestasis, tetapi fungsi sintesis hati biasanya normal.

(Sumber: Hartley dkk., 2009)

Mayoritas anak-anak dengan atresia biliar yang bertahan tanpa transplantasi hati memiliki masalah yang berhubungan langsung dengan sirosis bilier, termasuk hipertensi portal, pertumbuhan yang buruk, defisiensi vitamin larut lemak, dan kardiomiopati. Hipertensi porta atau *Pulmonary hypertension* (PHT) dapat ditemukan pada sebagian besar pasien dengan atresia bilier dengan derajat yang bervariasi akibat adanya impedansi aliran darah vena portal pada kondisi fibrosis hati dan sirosis. Manifestasi PHT termasuk splenomegali dengan hipersplenisme, perdarahan varises esofagus dan gastrointestinal, dan asites, dengan morbiditas dan mortalitas terkait yang signifikan. Sebuah studi dari *Childhood Liver Disease Research Network* (CHiLDReN; Amerika Serikat dan Kanada) telah menunjukkan gambaran PHT pada 163 anak dengan atresia bilier tanpa transplantasi hati. PHT murni (dengan adanya komplikasi PHT atau splenomegali dan trombositopenia) atau kemungkinan PHT (hanya ada splenomegali atau trombositopenia) telah diidentifikasi pada 67% subjek. Komplikasi paling umum dari PHT adalah perdarahan varises, yang ditemukan pada 20% subjek. Mayoritas (62% subjek) hanya memiliki satu episode perdarahan varises dalam penelitian retrospektif ini (Kilgore dan Mack, 2017).

Bayi dengan atresia biliar mengalami kesulitan dengan pertumbuhan karena malabsorpsi lemak dan peningkatan laju metabolisme akibat penyakit hati kronis. Bayi dengan atresia bilier memiliki peningkatan pengeluaran energi yang 29% lebih besar dari kontrol yang sesuai dengan usia. Dalam studi pasien dengan transplantasi hati, sekitar 40% pasien atresia bilier mengalami kegagalan pertumbuhan sebelum transplantasi. Defisiensi vitamin larut lemak (*fat-soluble vitamins*) telah ditemukan pada pasien dengan atresia bilier karena adanya gangguan aliran empedu (Kilgore dan Mack, 2017).

Kardiomiopati adalah temuan yang cukup baru terkait dengan penyakit hati kronis yang ditemukan pada anak dengan atresia bilier. Kondisi ini ditandai dengan hipertrofi ventrikel kiri dan septum, gangguan relaksasi ventrikel kiri selama diastol, kontraktilitas hiperdinamik

ventrikel kiri, pemanjangan interval QTc, dan penurunan reaksi jantung terhadap stresor. Sebuah studi retrospektif membandingkan temuan ekokardiogram dari 40 pasien anak dengan atresia bilier kurang dari 2 tahun yang menunggu transplantasi hati dengan 30 kontrol normal yang sesuai usia. Lebih dari 70% pasien dengan atresia bilier (usia rata-rata 8 bulan) yang menunggu transplantasi hati memiliki kelainan ekokardiogram termasuk peningkatan ketebalan di dinding ventrikel kiri dan septum, peningkatan massa ventrikel kiri, atau fraksi pemendekan ventrikel kiri yang lebih besar. Selanjutnya, pasien atresia bilier dengan kelainan jantung memiliki 30% lebih lama rawat inap di unit perawatan intensif anak setelah transplantasi hati. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan analisis ekokardiogram pada semua pasien atresia bilier sebelum dilakukan transplantasi hati (Kilgore dan Mack, 2017).

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

11

Diagnosis Atresia Bilier

Diagnosis awal atresia bilier masih merupakan masalah yang sulit, terutama untuk membedakan dari kolestasis bentuk yang lain. Pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis atresia bilier adalah tindakan invasif yaitu kolangiografi intraoperatif. Beberapa pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk mendiagnosis atresia bilier meliputi pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi, dan biopsi hepar (Moreira dkk., 2012). Pemeriksaan dengan *stool colour card* merupakan skrining yang penting dalam mendeteksi sejak awal terjadinya atresia bilier dengan sensitivitas mencapai 72,5–97,1% (Hsiao dkk., 2007). Pemeriksaan radiologi yang paling sering digunakan adalah ultrasonografi abdomen. Ditemukannya gambaran *triangular cord sign* merupakan tanda yang spesifik suatu atresia bilier. Ultrasonografi frekuensi tinggi dalam mendiagnosis atresia bilier memiliki sensitivitas 91,3%, spesifitas 92,9%,

dan akurasi 92,2% (Jiang dkk., 2013). Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* pada duktus biliaris dapat mendiagnosis atresia bilier dengan akurasi hingga 82% (Moreira dkk., 2012). Biopsi jarum pada hepar merupakan pemeriksaan yang rutin dikerjakan pada kasus kolestasis neonatal untuk mengevaluasi histopatologi jaringan hati. Tanda yang sering ditemukan pada atresia bilier meliputi proliferasi duktular, *ductular bile plugs*, dan fibrosis portal. Pemeriksaan histopatologis ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas 88,2% (Rastogi dkk., 2009).

Tidak ada satu pemeriksaan tunggal yang dapat mendiagnosis pasti adanya atresia bilier. Dengan menggabungkan beberapa pemeriksaan penunjang dan gejala klinis dari pasien atresia bilier akan dapat meningkatkan akurasi diagnosis. *Biliary atresia diagnostic score* merupakan sistem skoring yang menggabungkan beberapa pemeriksaan yang meliputi klinis, laboratorium, ultrasonografi hepar, dan pemeriksaan histopatologi (Tabel 11). Alat diagnosis ini memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 97,67%, dan akurasi 98,83% (El-Guindi dkk., 2014).

Tabel 11. Kriteria *Biliary atresia diagnostic score*

Variabel	Skor	
	Ya	Tidak
Klinis		
1 Feses Akolik	2.907	0
Ultrasonografi		
2 <i>Triangular cord sign</i>	2.418	0
3 Kontraktilitas Kandung empedu	0	2.773
4 Panjang Kandung empedu 20,5 mm	0	2.576
5 HAD 22,05 mm	2.037	0
6 HAD/PVD 20,445 mm	1.705	0
7 <i>Hepatic subcapsular flow</i>	6.705	0
Laboratorium		
8 GGT \geq 286 U/L	2.576	0
9 Trombosit \geq 349 x 103/ μ l	1.417	0

Variabel	Skor	
	Ya	Tidak
Histopatologi		0
10 Proliferasi duktus	5.239	0
11 Sumbatan bilier	3.914	0
12 <i>Multi-nucleated giant hepatocytes</i>	0	2.883
Skor maksimum = 37,18		
> 23,927 berarti Atresia Bilier		
< 23,927 berarti non-Atresia Bilier		
HAD: diameter arteri hepatic; PVD: diameter vena portal; GGT: gamma glutamil transpeptidase.		

(Sumber: El-Guindi dkk., 2014)

Pendekatan diagnosis yang dilakukan oleh dokter biasanya dimulai dari anamnesis (wawancara kepada orang tua pasien), pemeriksaan fisik pasien, hingga pemeriksaan penunjang lainnya. Secara klinis, terdapat trias klasik atresia bilier, yang terdiri dari sebagaimana yang dijelaskan Wildhaber (2012) (Tabel 12) (Fawaz dkk., 2017).

1. Ikterus (peningkatan bilirubin terkonjugasi atau bilirubin direk dan lebih dari 2 minggu). Anak dikatakan menderita kuning atau *jaundice* atau ikterus jika didapatkan peningkatan kadar bilirubin total > 2,5–3,0 mg/dL (42–51 umol/L).
2. Tinja pucat (tinja akolik) dan urine berwarna gelap.
3. Hepatomegali (pembesaran hati).

Tabel 12. Klasifikasi Atresia Bilier Berdasarkan Klinis

Pembentukan Kista Antenatal (5%)
Anomali Terkait: misalnya jantung, limpa, situs inversus, malrotasi (5%) Ikterus Jaundice terkonjugasi persisten (100%) Feses Akolik (90%) Urin Pekat (90%)
Koagulopati: Defisiensi Vitamin D (3%)
Sirosis: Hepatosplenomegali dan Asites (5%)

(Sumber: Zani-Ruttenstock dkk., 2016)

Oleh karena itu, setiap bayi yang kuning (ikterus) lebih dari 14 hari, harus diperiksa lebih lanjut untuk memastikan adanya atresia bilier atau penyebab lain dari kolestasis neonatus. Literatur lain menyebutkan bahwa bayi yang kuning lebih dari 14 hari (pada bayi cukup bulan) dan 21 hari (pada bayi prematur) kita sebut sebagai *prolonged jaundice* yang membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut (Hartley dkk., 2010). Direkomendasikan pemeriksaan bilirubin direk dan indirek untuk mencari kemungkinan terjadinya atresia bilier (Feldman dan Mack, 2015).

DIAGNOSIS ANTENATAL

Tidak adanya kandung empedu setelah lahir, meningkatkan kemungkinan terjadinya atresia biliar. Agenesis kantong empedu tanpa atresia biliar diperkirakan terjadi pada sekitar 1 per 6.000 kehamilan. Kandung empedu dapat divisualisasikan pada kehamilan, yang gambarannya sering kali menunjukkan keterlambatan dalam proses rekanalisasi. Sindrom polisplenia dan kardiosplenia juga dapat dideteksi melalui USG *antenatal* (Ghazy dkk., 2018).

DIAGNOSIS POST-NATAL

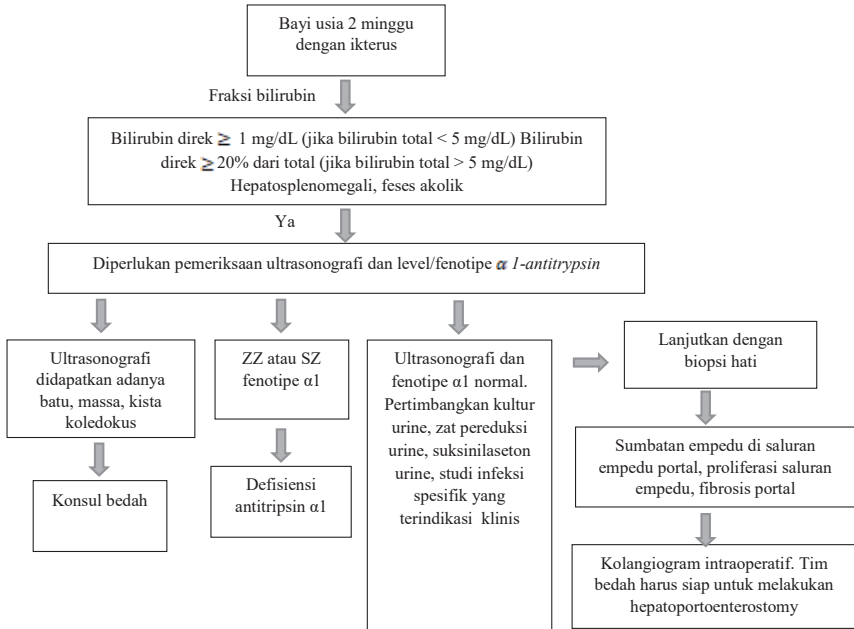
Keluarnya feses berwarna pucat yang konsisten, urine berwarna gelap, ikterus pada usia sekitar 2 minggu pada neonatus harus dilakukan pemeriksaan lengkap untuk kolestasis neonatal, terutama atresia biliar (Govindarajan, 2016).

Setiap bayi yang mengalami ikterus secara persisten pada usia 2 minggu perlu dievaluasi untuk kolestasis neonatal dengan fraksinasi bilirubin terkonjugasi (langsung) dan tidak terkonjugasi (tidak langsung). Hiperbilirubinemia terkonjugasi yang berhubungan dengan kolestasis didefinisikan sebagai bilirubin langsung/terkonjugasi > 1 sampai 2 mg/dL dan > 20% dari total konsentrasi bilirubin (Feldman dan Mack, 2015).

Pada bayi dengan kolestasis, evaluasi lebih lanjut harus dilakukan dengan cepat untuk mengidentifikasi penyebab yang dapat diperbaiki secara medis dan pembedahan. Prognosis untuk bayi dengan atresia biliar secara langsung berkorelasi dengan waktu diagnosis dan dilakukannya tindakan HPE. Panel metabolik pada pasien dengan atresia biliar sering kali menunjukkan bilirubin total 5 hingga 12 mg/dL dan ALT dan AST dalam 100 hingga 200 U/L. Jarang bayi dengan atresia biliar memiliki tingkat γ -glutamyl transpeptidase (GGT) < 200 U/L. Jika GGT rendah diamati, kolestasis intrahepatik familial progresif (PFIC) tipe 1, PFIC tipe 2, kesalahan bawaan sintesis atau metabolisme asam empedu, dan panhypopituitarism harus dipertimbangkan. Temuan pada riwayat dan pemeriksaan fisik dapat memandu evaluasi untuk penyebab infeksi dan metabolik tertentu. Evaluasi awal juga harus melibatkan pemeriksaan untuk defisiensi α 1-antitripsin (A1AT) (level dan fenotipe A1AT) dan jika diidentifikasi, pemeriksaan selanjutnya untuk atresia biliar tidak diperlukan (Gambar 17) (Feldman dan Mack, 2015).

Keterangan: Bayi yang mengalami ikterus secara persisten pada usia 2 minggu harus dilakukan pemeriksaan bilirubin. Jika bilirubin terkonjugasi/direk menunjukkan angka ≥ 1 sampai 2 mg/dL atau $\geq 20\%$ dari total bilirubin, anak memiliki feses pucat, hepatomegali, atau splenomegali maka evaluasi lebih lanjut perlu dilakukan termasuk USG abdomen dan pemeriksaan tingkat serum A1A T.

BAYI KUNING,
AWAS ATRESIA BILIER!



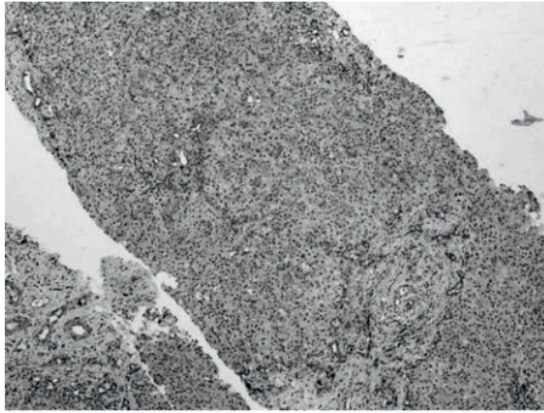
Gambar 17. Algoritme diagnostik untuk pasien dengan atresia bilier

(Sumber: Feldman dan Mack, 2015)

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Ultrasonografi merupakan alat diagnostik utama untuk atresia biliar, dan memiliki akurasi sekitar 98%. Namun, pemeriksaan ini bergantung pada operator dan hanya dapat dilakukan ketika ahli sonologi pediatrik khusus tersedia. Skintigradi radionukleotida (pemindaian Tc99-HIDA) memiliki sensitivitas tinggi namun memiliki spesifisitas yang buruk dalam membedakan atresia biliar dari penyebab kolestasis neonatus lainnya. Alat ini juga memerlukan pemberian fenobarbital selama 3 hari sebelum pemindaian dan pencitraan berulang hingga 24 jam untuk mencari aktivitas isotop di usus. Kolangiopankreatografi *retrograde* endoskopik (ERCP) secara teknis sulit dilakukan pada bayi dan hasilnya juga bergantung pada operator. Biopsi hati pada anak dengan atresia biliar dapat menunjukkan gambaran dilatasi saluran portal dengan

fibroplasia edematous dan proliferasi duktus anastomosis (Gambar 18) (Ramachandran dkk., 2015).



Gambar 18. Biopsi hati menunjukkan dilatasi saluran portal dengan fibroplasia edematous dan proliferasi duktus anastomosis.

(Sumber: Ramachandran dkk., 2015)

Standar emas dalam mendiagnosis atresia biliar adalah dengan pemeriksaan kolangiogram saat operasi yang memiliki akurasi diagnostik 100%. Prosedur ini melibatkan penyuntikan kontras ke dalam sisa kandung empedu melalui tindakan laparotomi. Diagnosis atresia biliar dapat ditegakkan jika kontras tidak memenuhi duktus hepatikus komunis dan duktus intrahepatik (Ramachandran dkk., 2015).

Diagnosis banding bayi ikterus dengan GGT yang meningkat ditunjukkan pada Tabel 13. Ketika defisiensi antitripsin alfa-1 yang parah adalah kondisi yang paling mungkin yang menyerupai atresia biliar dengan peningkatan bilirubin, GGT tinggi, dan tinja pucat; hal itu harus disingkirkan dengan darah. Tingkat antitripsin alfa-1 dan fenotipe protein perlu dilakukan pemeriksaan sebelum mempertimbangkan laparotomi untuk atresia biliar (Hartley dan Kelly, 2017).

Tabel 13. Diagnosis banding bayi ikterus

Diagnosis banding	Investigasi	Hasil
Defisiensi alfa-1 antitripsin	Level dan protein fenotipe	Kadar alfa-1 antitripsin rendah fenotipe PiZZ
<i>Hipotiroidisme</i>	TFT's	TSH meningkat T4 rendah
<i>Hipopituitarisme</i>	TFT, kortisol, glukosa	TSH rendah, hipoglikemia kortisol
<i>Galaktosaemia</i>	Zat pereduksi urine Plasma Gal-1-PUT	Substansi pereduksi positif Kadar Gal-1-PUT tak terdeteksi atau rendah
Tyrosinaemia	Urine succinyl acetone DNA	Mutasi suksinilaseton tinggi di <i>FAH</i>
<i>Sindrom Alagille</i>	ECHO <i>X-ray thoracal vertebra</i> Pemeriksaan <i>slit lamp</i> DNA	<i>Peripheral pulmonary stenosis, butterfly shaped thoracic vertebrae</i> , mutasi posterior embriotokson mutasi <i>JAG1</i> atau <i>NOTCH2</i>
Infeksi kongenital	Tes serologi urine dan darah, PCR-CMV, toksoplasma	Tes positif
<i>Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3</i>	Gamma-glutamil transpeptidase (GGT) Biopsi hati DNA	Kolestasis GGT tinggi Temuan spesifik pada histologi Mutasi ABCB4
Gangguan penyimpanan, misal: Niemann-Pick C	Biopsi hati Biopsi sumsum tulang Pewarnaan filipin DNA	Sel penyimpanan pada sumsum tulang dan biopsi hati (bisa sulit dilihat pada anak muda), pewarnaan filipin fibroblas positif Mutasi pada <i>NPC1</i> & <i>2</i>
Defisiensi sitrin	Plasma dan urine asam amino DNA	Peningkatan plasma dan urine citrulline dan arginine Mutasi pada <i>SLC25A13</i>
Gangguan peroksisomal	Plasma asam lemak rantai panjang DNA	Kadar asam lemak rantai panjang yang tinggi Mutasi pada gen <i>PEX</i>
Gangguan pencernaan-terkait penyakit hati	Biopsi hati	Temuan khusus pada biopsi hati

(Sumber: Hartley dan Kelly, 2017)

A close-up photograph of a baby's feet, showing the soles and toes, with a warm, golden-yellow color cast. The feet are positioned centrally at the top of the page.

Bab

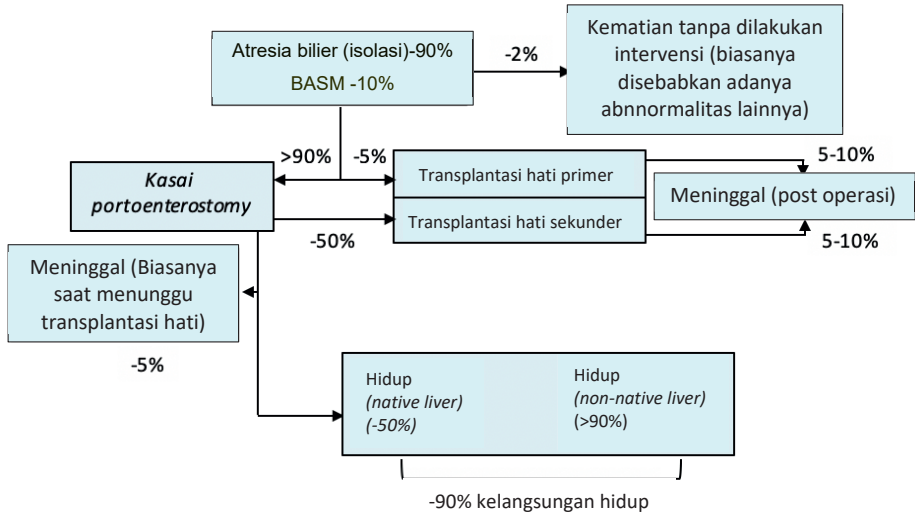
12

Tata Laksana dan Prognosis Atresia Bilier

Sampai saat ini belum ada terapi medis yang spesifik untuk atresia bilier. Pembedahan secara dini merupakan pilihan terapi standar yang digunakan saat ini yaitu *Kasai hepatportoenterostomy* (HPE). Prinsip tata laksana bedah HPE pada atresia bilier adalah (1) merupakan terapi primer bedah pada atresia bilier, (2) transplantasi merupakan pilihan apabila bedah HPE secara primer gagal, (3) transplantasi hati dapat ditunda sampai pertumbuhan yang maksimal, (4) transplantasi hati dikerjakan apabila terdapat hipertensi porta berat, dekompensasi hepatoseluler, dan kolestasis yang progresif (Moreira dkk, 2012). Penundaan tindakan HPE pada pasien atresia bilier akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Sekitar 50-80% anak dengan atresia bilier akan meninggal sebelum usia 1 tahun dan 90–100% akan meninggal dalam usia 3 tahun. Komplikasi dari sirosis biliaris dan *liver failure* merupakan penyebab kematian terbesar dari atresia bilier (Baumann dan Ure, 2012) .

Angka harapan hidup pasien setelah tindakan portoenterostomi tergantung pada usia berapa dilakukan tindakan HPE. Kegagalan tindakan portoenterostomi dalam mengalirkan empedu ke sistem bilier, angka harapan hidup tanpa transplantasi sama atau lebih buruk dibanding dilakukan tindakan tersebut (Kahn, 2004). Beberapa faktor keberhasilan operasi HPE adalah usia saat dilakukan tindakan, ada atau tidaknya sirosis, pengalaman operator operasi, ada atau tidaknya kolangitis pasca operasi, dan faktor genetik. Keberhasilan dari tindakan bedah ini sulit untuk diprediksi. Pada pusat yang berpengalaman melakukan operasi HPE, operasi tersebut memperbaiki aliran empedu pada 60% anak dan kadar bilirubin normal dalam waktu 6 bulan (Hartley dkk., 2009).

Atresia bilier masih merupakan indikasi utama dilakukan tindakan transplantasi hati pada populasi anak. Faktor yang masih menjadi kendala transplantasi hati adalah keahlian operator dan sulitnya mencari donor. *Survival rate* sampai dengan 10 tahun setelah transplantasi hati adalah sebesar 66% (Haseli dkk., 2013). Namun di negara maju, *survival rate* penderita atresia bilier yang mendapatkan tranplantasi hati bisa mencapai 90% (Hartley dkk., 2009). Studi menyebutkan bahwa penderita atresia bilier yang menjalani transplantasi hati memiliki kualitas hidup yang sama dengan seusianya pada saat dewasa (de Vries dkk., 2015). Studi menyebutkan bahwa usia yang lebih tua saat transplantasi hati, operasi berulang, diabetes, dan gangguan pertumbuhan pada saat transplantasi hati merupakan prediktor kualitas hidup (Alonso dkk., 2013).



Gambar 19. Luaran Atresia Biliar
(Sumber: Hartley dkk., 2009)

NUTRISI

Penyerapan trigliserida rantai panjang (LCT) yang buruk dapat terjadi karena berkurangnya atau tidak adanya garam empedu. Oleh karena itu, pada bayi dengan atresia biliar dapat diberikan 60–65% trigliserida rantai menengah (MCT) sehingga dapat memungkinkan penyerapan lemak tanpa memerlukan garam empedu. Dengan pemberian MCT ini, maka bayi akan menyerap lebih banyak kalori dan penambahan berat badan akan lebih efektif (Hartley dan Kelly, 2017).

MANAJEMEN MEDIS

Bayi harus menerima suplementasi vitamin yang larut dalam lemak dan asam *ursodeoxycholic* sebelum dan setelah dilakukan operasi. Vitamin yang larut dalam lemak diserap bersama dengan lemak rantai panjang yang membutuhkan garam empedu. Pada atresia biliar, defisiensi vitamin

mungkin terjadi karena empedu tidak dapat disekresikan ke usus. Tabel 14 menunjukkan dosis obat yang direkomendasikan untuk vitamin dan asam deoksikolat (Hartley dan Kelly, 2017).

Tabel 14. Dosis vitamin awal yang direkomendasikan untuk vitamin yang larut dalam lemak dan asam ursodeoksikolat

	Dosis
Vitamin A	5000 unit/hari
Vitamin D	3000 unit/hari
Vitamin E	50 mg/hari
Vitamin K	1 mg/hari
<i>asam ursodeoksikolat</i>	10 mg/kg 2x/hari

(Hartley dan Kelly, 2017)

MANAJEMEN PEMBEDAHAN

Pembedahan adalah perawatan utama pada atresia biliar untuk membentuk drainase empedu dan klirens ikterus. *Hepatoportoenterostomy* (HPE) yang awalnya dijelaskan oleh Morio Kasai pada tahun 1959 merupakan teknik pembedahan yang dilakukan untuk pasien dengan atresia biliar. Operasi ini melibatkan eksisi sisa biliar ekstrahepatik dengan *high plate portal dissection* untuk memaksimalkan paparan residu dari duktus empedu. Secara keseluruhan, tindakan operasi Kasai dapat dikaitkan dengan klirens ikterus pada 47–65% bayi, dan drainase biliar yang berhasil dapat ditunjukkan dengan memonitor warna feses dalam minggu pertama pascaoperasi (Zagory dkk., 2015).

MANAJEMEN ADJUVAN

Berikut merupakan terapi adjuvan yang diberikan pada kasus atresia bilier, antara lain sebagai berikut.

1. Kortikosteroid

Karena inflamasi dianggap sebagai titik kunci dalam patogenesis atresia biliar, maka sifat anti-inflamasi steroid telah dieksplorasi sebagai terapi adjuvan pada mereka dengan atresia biliar yang menjalani KPE (Scottoni dan Davenport, 2020).

2. N-asetilsistein & Imunoglobulin

N-acetylcysteine (NAC) adalah prekursor *glutathione*, yang dapat merangsang aliran empedu dan memiliki sifat antioksidan. Saat ini, *N-acetylcysteine* sering digunakan secara klinis dalam pengobatan overdosis asetaminofen (parasetamol). Penggunaannya untuk pasien dengan atresia biliar saat ini sedang dipelajari sebagai bagian dari uji klinis fase II dari Texas, dengan melihat efek pemberian NAC pasca-KPE pada klirens ikterus (Scottoni dan Davenport, 2020).

Potensi antiinflamasi pemberian imunoglobulin intravena (IVIg Gamunex™) telah terbukti pada beberapa gangguan autoimun dan inflamasi. Hal ini menyebabkannya diuji sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan atresia biliar di Amerika Utara sebagai uji klinis multisenter fase Ib/II. Namun, studi ini gagal menunjukkan efek yang menguntungkan (Scottoni dan Davenport, 2020).



Bab

13

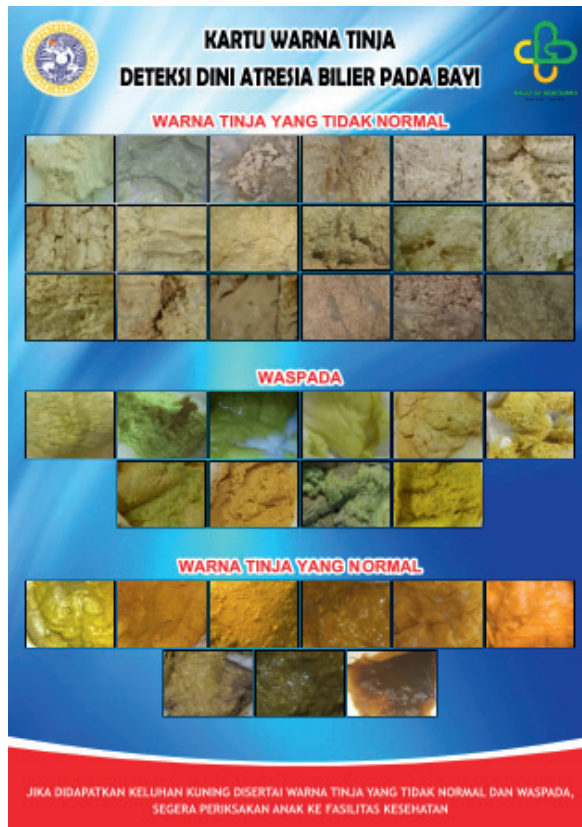
Skrining Atresia Bilier

Tujuan kartu warna tinja adalah sebagai alat untuk deteksi dini atresia bilier pada bayi (Gambar 20). Manfaat kartu warna tinja ini adalah melalui kartu warna tinja ini, diharapkan orang tua dan tenaga kesehatan dapat melakukan deteksi dini atresia bilier pada bayi.

CARA PENGGUNAAN KARTU WARNA TINJA

Observasi secara rutin pada warna tinja bayi sangat penting dilakukan sejak bayi dilahirkan. Jika didapatkan warna tinja pada kategori "tidak normal" dan "waspada" maka periksakan bayi ke fasilitas kesehatan terdekat. Jika tidak didapatkan kondisi tersebut, maka pada usia 30 hari bawalah bayi ke fasilitas kesehatan terdekat untuk melakukan *check-up* terhadap kondisi kesehatannya. Observasi warna tinja,

terutama pada bulan pertama kehidupan sangat penting dalam deteksi dini atresia bilier pada bayi.



Gambar 20. Kartu Warna Tinja
(Sumber: Setyoboedi dkk., 2022)

Kolestasis merupakan penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas pada bayi dan anak yang ditandai dengan hiperbilirubinemia terkonjugasi. Kolestasis merupakan tanda umum gangguan hepatobilier dan/atau metabolik. Ketidakmampuan untuk mendeteksi tahap awal kolestasis hingga proses terjadinya cedera hati yang progresif menghambat diagnosis dan pengelolaan penyakit ini. Studi menunjukkan terdapat keterlibatan dasar seluler dan molekuler fibrogenesis hati pada penyakit

hati dewasa dan anak yang memiliki potensi untuk meningkatkan kemampuan diagnostik dan dapat mengarah pada intervensi terapeutik yang lebih baik. Evaluasi tepat waktu dari etiologi kolestasis sangat penting untuk mengidentifikasi dengan cepat penyebab yang dapat diobati seperti atresia bilier.

Terapi saat ini berfokus pada meningkatkan aliran empedu, mengurangi pruritus, memastikan asupan nutrisi yang optimal, dan memantau komplikasi, tanpa mengatasi penyebab utama kolestasis pada banyak kasus. Penyebab dan terapi optimal untuk atresia bilier tetap masih sulit dipahami. Deteksi dini kolestasis adalah kunci utama keberhasilan terapi pada atresia bilier. Keterlambatan diagnosis dini kolestasis dapat menyebabkan fibrosis hati hingga berakhir dengan kebutuhan transplantasi hati.



Daftar Pustaka

- Alonso, E.M., Martz, K., Wang, D., Yi, M.S., Neighbors, K., Varni, J.W., Bucuvalas, J.C., 2013. The Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Functional Outcomes Group (FOG). Factors predicting health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients in the functional outcomes group. *Pediatric Transplantation*. 17, 605-611.
- Alvarez, F., 2013. Is biliary atresia an immune mediated disease? *Journal of Hepatology* 59, 648–650.
- Asai, A., Miethke, A., Bezerra, J.A., 2015. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology* 12, 342–352.
- Baumann, U., Ure, B., 2012. Biliary atresia. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 36, 257–259.
- Bessho, K., Bezerra, J.A., 2011. Biliary Atresia: Will blocking inflammation tame the disease? *Annual Review of Medicine* 62, 171–185.
- Bettini, M., Vignali, D.A., 2009. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology* 21, 612–618.
- Bezerra, J.A., 2006. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 43, S23–S29.

- Björkström, N.K., 2022. Immunobiology of the biliary tract system. *Journal of Hepatology* 77, 1657–1669.
- Carvalho, E. de, Ivantes, C.A.P., Bezerra, J.A., 2007. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *Journal de Pediatria (Rio J)* 83, 105–120.
- Champion, V., Carbajal, R., Lozar, J., Girard, I., Mitanchez, D., 2012. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 55, 592–598.
- Chen, Huey Ling, Wu, S.H., Hsu, S.H., Liou, B.Y., Chen, Hui Ling, Chang, M.H., 2018. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *Journal of biomedical science* 25:1-13.
- Chen, X., O'Hara, S.P., LaRusso, N.F., 2008. The immunobiology of cholangiocytes. *Immunology & Cell Biology* 86, 497–505.
- Chuang, Y.-H., Lan, R.Y., Eric Gershwin, M., 2009. The immunopathology of human biliary cell epithelium. *Seminars in Immunopathology* 31, 323–331.
- Chung, P.H.Y., Zheng, S., Tam, P.K.H., 2020. Biliary atresia: East versus west. *Seminars in Pediatric Surgery* 29(4):150950
- Contreras-Omaña, R., Velarde-Ruiz Velasco, J.A., Castro-Narro, G.E., Trujillo-Benavides, O., Zamarripa-Dorsey, F., Reyes-Dorantes, A.A., Muñoz-Espinosa, L., Aiza-Haddad, I., Castillo-Barradas, M., Cerda-Reyes, E., Cisneros-Garza, L.E., Flores-Calderón, J., García-Jiménez, E.S., Higuera-de-la-Tijera, M.F., Lira-Pedrin, M.A., Marquez-Guillén, E., Moctezuma-Velázquez, C., Moreno-Alcántar, R., Noyola-Cedillo, S.G., Pérez-Hernández, J.L., Ramos-Gómez, M.V., Remes-Troche, J.M., Rizo-Robles, M.T., Rodríguez-Hernández, H., 2022. Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement. *Revista de Gastroenterología de Mexico (English)* 87, 80–88.
- Davenport, M., Sinha, C., 2008. Biliary atresia. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* 13, 49.
- Davis, A.R., Rosenthal, P., Escobar, G.J., Newman, T.B., 2011. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. *The Journal of Pediatrics* 158, 562.
- de Vries, W., Lind, R., Sze, Y.-K., van der Steeg, A., Sieders, E., Porte, R., Verkade, H., Hulscher, J., Hoekstra-Weebers, J., 2015. Overall quality of life in adult biliary atresia survivors with or without liver transplantation: results from a national cohort. *European Journal of Pediatric Surgery* 26(4):e1.
- dos Santos, J.L., da Silveira, T.R., da Silva, V.D., Cerski, C.T., Wagner, M.B., 2005. Medial thickening of hepatic artery branches in biliary atresia. A morphometric study. *Journal of Pediatric Surgery* 40, 637–642.

- El-Guindi, M.A.-S., Sira, M.M., Sira, A.M., Salem, T.A.-H., El-Abd, O.L., Konsowa, H.A.-S., El-Azab, D.S., Allam, A.A.-H., 2014. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *Journal of Hepatology* 61, 116–123.
- Emerick, K.M., Whittington, P.F., 2006. Neonatal liver disease. *Pediatric Annals* 35, 280–286.
- Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C.L., McLin, V.A., Molleston, J.P., Neimark, E., Ng, V.L., Karpen, S.J., 2017a. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 64, 154–168.
- Feldman, A.G., Mack, C.L., 2015. Biliary atresia: clinical lessons learned. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 61, 167–175.
- Feldman, A.G., Sokol, R.J., 2020. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Seminars in Pediatric Surgery* 29, 150945, 1-12.
- Feldman, A.G., Sokol, R.J., 2019. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology* 16, 346–360.
- Feldman, A.G., Sokol, R.J., 2013. Neonatal cholestasis. *NeoReviews* 14, c63-c73.
- Feldman, A.G., Tucker, R.M., Fenner, E.K., Pelanda, R., Mack, C.L., 2013. B cell deficient mice are protected from biliary obstruction in the rotavirus-induced mouse model of biliary atresia. *PLoS ONE* 8, e73644.
- Fickert, P., Fuchsbichler, A., Moustafa, T., Wagner, M., Zollner, G., Halilbasic, E., Stöger, U., Arrese, M., Pizarro, M., Solís, N., Carrasco, G., Caligiuri, A., Sombetzki, M., Reisinger, E., Tsybrovskyy, O., Zatloukal, K., Denk, H., Jaeschke, H., Pinzani, M., Trauner, M., 2009. Farnesoid X Receptor critically determines the fibrotic response in mice but is expressed to a low extent in human hepatic stellate cells and periductal myofibroblasts. *The American Journal of Pathology* 175, 2392–2405.
- Fiorucci, S., Antonelli, E., Rizzo, G., Renga, B., Mencarelli, A., Riccardi, L., Orlandi, S., Pellicciari, R., Morelli, A., 2004. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology* 127, 1497–1512.
- Ghazy, R.M., Adawy, N.M., Khedr, M.A., Tahoun, M.M., 2018. Biliary atresia recent insight. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 66, 1–8.
- Glaser, S.S., Gaudio, E., Miller, T., Alvaro, D., Alpini, G., 2009. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 11, e7, 1-20.

- Govindarajan, K.K., 2016. Biliary atresia: Where do we stand now? *World Journal of Hepatology* 8, 1593-1601.
- Harpavat, S., Finegold, M.J., Karpen, S.J., 2011. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics* 128(6) : 1428-1433.
- Harpavat, S., Ramraj, R., Finegold, M.J., Brandt, M.L., Hertel, P.M., Fallon, S.C., Shepherd, R.W., Shneider, B.L., 2016. Newborn direct or conjugated bilirubin measurements as a potential screen for biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 62, 799–803.
- Hartley, J., Harnden, A., Kelly, D., 2010. Biliary atresia. *BMJ* 340, c2383–c2383.
- Hartley, J., Kelly, D., 2017. Biliary atresia: From pathology to treatment. *Biliary Disease: From Science to Clinic* 97–116.
- Hartley, J.L., Davenport, M., Kelly, D.A., 2009. Biliary atresia. *The Lancet* 374, 1704–1713.
- Hasan, M.S., Karim, A.B., Rukunuzzaman, M., Haque, A., Akhter, M.A., Shoma, U.K., Yasmin, F., Rahman, M.A., 2018. Role of liver biopsy in the diagnosis of neonatal cholestasis due to biliary atresia. *Mymensingh Medical Journal : MMJ* 27, 826–833.
- Haseli, N., Hassanzade, J., Dehghani, S.M., Bahador, A., Ali Malek-Hosseini, S., 2013. Living related donor liver transplantation in Iranian children: a 12- year experience. *Gastroenterology and Hepatology from Bed Bench* 6, 183–189.
- Heubi, J.E., Setchell, K.D.R., Bove, K.E., 2018. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clinics in Liver Disease* 22, 671–687.
- Hirfanoglu, I.M., Unal, S., Onal, E.E., Beken, S., Turkyilmaz, C., Pasaoglu, H., Koc, E., Ergenekon, E., Atalay, Y., 2014. Analysis of serum γ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 58, 99–101.
- Hofmann, A.F., Zakko, S.F., Lira, M., Clerici, C., Hagey, L.R., Lambert, K.K., Steinbach, J.H., Schteingart, C.D., Olinga, P., Groothuis, G.M.M., 2005. Novel biotransformation and physiological properties of norursodeoxycholic acid in humans. *Hepatology* 42, 1391–1398.
- Hopkins, P.C., Yazigi, N., Nylund, C.M., 2017. Incidence of biliary atresia and timing of hepatopertoenterostomy in the United States. *The Journal of Pediatrics* 187, 253–257.
- Hsiao, C.-H., Chang, M.-H., Chen, H.-L., Lee, H.-C., Wu, T.-C., Lin, C.-C., Yang, Y.-J., Chen, A.-C., Tiao, M.-M., Lau, B.-H., Chu, C.-H., Lai, M.-W., 2007. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan.

- Hepatology 47, 1233–1240. Humphrey, T.M., Stringer, M.D., 2007. Biliary Atresia: US Diagnosis. *Radiology* 244, 845–851.
- Huppert, S.S., 2011. A new set of classifications for ductal plate malformations. *Hepatology* 53, 1795–1797.
- Jiang, L.-P., Chen, Y.-C., Ding, L., Liu, X.-L., Li, K.-Y., Huang, D.-Z., Zhou, A.-Y., Zhang, Q.-P., 2013. The diagnostic value of high-frequency ultrasonography in biliary atresia. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 12, 415–422.
- Jolin-Dahel, K., Ferretti, E., Montiveros, C., Grenon, R., Barrowman, N., Jimenez-Rivera, C., 2013. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? *Gastroenterology Research and Practice* 2013, 1–6.
- Kahn, E., 2004. Biliary atresia revisited. *Pediatric and Developmental Pathology* 7, 109–124.
- Kamath, B.M., Loomes, K.M., Oakey, R.J., Emerick, K.E.M., Conversano, T., Spinner, N.B., Piccoli, D.A., Krantz, I.D., 2002. Facial features in Alagille syndrome: Specific or cholestasis facies? *American Journal of Medical Genetic*. 112, 163–170.
- Karpen, S.J., 2020. Pediatric cholestasis: epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clinical Liver Disease* 15, 115.
- Kawasaki, T., Kawai, T., 2014. Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology*. 5, 1-8.
- Kilgore, A., Mack, C.L., 2017. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia. *Pediatric Surgery International* 33, 1233–1241.
- König, J., Seithel, A., Gradhand, U., Fromm, M.F., 2006. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 372, 432–443.
- Lakshminarayanan, B., Davenport, M., 2016. Biliary atresia: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 73, 1–9.
- Lauriti, G., Zani, A., Aufieri, R., Cananzi, M., Chiesa, P.L., Eaton, S., Pierro, A., 2014. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition–associated cholestasis and intestinal failure–associated liver disease in infants and children: a systematic review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 38, 70–85.
- Li, J., Dawson, P.A., 2019. Animal models to study bile acid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1865, 895–911.
- Lindor, K.D., Kowdley, K.V., Luketic, V.A.C., Harrison, M.E., 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, 808–814.
- Lobeck, I., Donnelly, B., Dupree, P., Mahe, M.M., McNeal, M., Mohanty, S.K., Tiao, G., 2016. Rhesus rotavirus VP6 regulates ERK-dependent calcium influx in cholangiocytes. *Virology* 499, 185–195.
- Lu, B.R., Brindley, S.M., Tucker, R.M., Lambert, C.L., Mack, C.L., 2010. α -Enolase autoantibodies cross-reactive to viral proteins in a mouse model of biliary atresia. *Gastroenterology* 139, 1753–1761.
- Lu, F.-T., Wu, J.-F., Hsu, H.-Y., Ni, Y.-H., Chang, M.-H., Chao, C.-I., Chen, H.-L., 2014. γ -Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 59, 695–701.
- Mack, C.L., 2015. What causes biliary atresia? unique aspects of the neonatal immune system provide clues to disease pathogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 1, 267–274.
- Mack, C.L., Falta, M.T., Sullivan, A.K., Karrer, F., Sokol, R.J., Freed, B.M., Fontenot, A.P., 2007. Oligoclonal expansions of CD4+ and CD8+ T-cells in the target organ of patients with biliary atresia. *Gastroenterology* 133, 278–287.
- Mack, C.L., Sokol, R.J., 2005. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatric Research* 57, 87R-94R.
- Mack, C.L., Tucker, R.M., Lu, B.R., Sokol, R.J., Fontenot, A.P., Ueno, Y., Gill, R.G., 2006. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatology* 44, 1231–1239.
- Mittal, V., Saxena, A.K., Sodhi, K.S., Thapa, B.R., Rao, K.L.N., Das, A., Khandelwal, N., 2011. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *American Journal of Roentgenology* 196, W438–W445.
- Moreira, R.K., Cabral, R., Cowles, R.A., Lobritto, S.J., 2012. Biliary Atresia: A multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 136, 746–760.
- Nakamura, K., Tanoue, A., 2013. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly: Recent advances. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 20, 459–464.
- Nievelstein, R.A.J., Robben, S.G.F., Blickman, J.G., 2011. Hepatobiliary and pancreatic imaging in children-techniques and an overview of non-neoplastic disease entities. *Pediatric Radiology* 41, 55–75.

- Ortiz-Perez, A., Donnelly, B., Temple, H., Tiao, G., Bansal, R., Mohanty, S.K., 2020. Innate immunity and pathogenesis of biliary atresia. *Frontiers in Immunology* 11, 329.
- Pereira, T.N., 2010. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 1, 69-84.
- Perlmutter, D.H., Brodsky, J.L., Balistreri, W.F., Trapnell, B.C., 2007. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: A meeting review. *Hepatology* 45, 1313–1323.
- Perlmutter, D.H., Shepherd, R.W., 2002. Extrahepatic biliary atresia: A disease or a phenotype?: Extrahepatic biliary atresia: A disease or a phenotype? *Hepatology* 35, 1297–1304.
- Petersen, C., 2006. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clinics in Liver Disease* 10, 73–88.
- Petersen, C., Davenport, M., 2013. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet Journal of Rare Disease* 8, 128:1-13.
- Ramachandran, P., Safwan, M., Reddy, M.S., Rela, M., 2015. Recent trends in the diagnosis and management of biliary atresia in developing countries. *Indian Pediatrics* 52, 871–879.
- Rastogi, A., Krishnani, N., Yachha, S.K., Khanna, V., Poddar, U., Lal, R., 2009. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24, 97–102.
- Russo, P., Magee, J.C., Boitnott, J., Bove, K.E., Raghunathan, T., Finegold, M., Haas, J., Jaffe, R., Kim, G.E., Magid, M., Melin-Aldana, H., White, F., Whittington, P.F., Sokol, R.J., 2011. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 9, 357-362.
- Russo, P., Rand, E.B., Loomes, K.M., 2014. Diseases of the Biliary Tree, in: Ruchelli, E.D., Piccoli, D.A. (Eds.), *Pathology of pediatric gastrointestinal and liver disease*. Springer, New York, p. 395.
- Sadler T.W., 2006. *Langman's Medical Embryology*. 10th Edition, Development of Digestive System, 186-189.
- Schön, P., Tsuchiya, K., Lenoir, D., Mochizuki, T., Guichard, C., Takai, S., Maiti, A.K., Nihei, H., Weil, J., Yokoyama, T., Bouvagnet, P., 2002. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV

- gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Human Genetic* 110, 157–165.
- Scottoni, F., Davenport, M., 2020. Biliary atresia: Potential for a new decade. *Seminars in Pediatric Surgery* 29, 150940.
- Setyoboedi, B., 2022. Kartu Warna Tinja. Available at: <https://www.youtube.com/@surabayainstituteofpediatr8046>
- Shah, R., John, S., 2022. Cholestatic Jaundice. *StatPearls*.
- Sharland, A., Gorrell, M.D., 2009. Cooperation of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of biliary atresia: There's a killer on the run. *Hepatology* 50, 2037–2040.
- Shen, Y.-M., Wu, J.-F., Hsu, H.-Y., Ni, Y.-H., Chang, M.-H., Liu, Y.-W., Lai, H.-S., Hsu, W.-M., Weng, H.-L., Chen, H.-L., 2012. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 55, 587–591.
- Shivakumar, P., Campbell, K.M., Sabla, G.E., Miethke, A., Tiao, G., McNeal, M.M., Ward, R.L., Bezerra, J.A., 2004. Obstruction of extrahepatic bile ducts by lymphocytes is regulated by IFN- γ in experimental biliary atresia. *J. Clin. Invest.* 114, 322–329.
- Shivakumar, P., Mourya, R., Bezerra, J.A., 2014. Perforin and granzymes work in synergy to mediate cholangiocyte injury in experimental biliary atresia. *Journal of Hepatology* 60, 370–376.
- Shivakumar, P., Sabla, G.E., Whittington, P., Chougnet, C.A., Bezerra, J.A., 2009. Neonatal NK cells target the mouse duct epithelium via Nkg2d and drive tissue-specific injury in experimental biliary atresia. *The Journal of Clinical Investigation* 119, 2281–2290.
- Shneider, B.L., Magee, J.C., Bezerra, J.A., Haber, B., Karpen, S.J., Raghunathan, T., Rosenthal, P., Schwarz, K., Suchy, F.J., Kerkar, N., Turmelle, Y., Whittington, P.F., Robuck, P.R., Sokol, R.J., 2012. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics* 130, e607–e614.
- Sokol R.J., Mack C., Narkewicz M. R., Karrer F.M. 2003. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 37, 4-21.
- Sokol, R.J., Shepherd, R.W., Superina, R., Bezerra, J.A., Robuck, P., Hoofnagle, J.H., 2007. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 46, 566–581.
- Soomro, G.B., Abbas, Z., Hassan, M., Luck, N., Memon, Y., Khan, A.W., 2011. Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? *Journal of Pakistan Medical Association* 61, 281–283.

- Sullivan, J.S., Sundaram, S.S., Pan, Z., Sokol, R.J., 2012. Parenteral nutrition supplementation in biliary atresia patients listed for liver transplantation. *Liver Transplantation* 18, 120–128.
- Takeuchi, O., Akira, S., 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820.
- van Mil, S.W.C., 2005. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *Journal of Medical Genetics* 42, 449–463.
- Wagner, M., Zollner, G., Trauner, M., 2010. Nuclear receptor regulation of the adaptive response of bile acid transporters in cholestasis. *Seminars in Liver Disease* 30, 160–177.
- Waiman, E., Oswari, H., 2016. Peran operasi kasai pada pasien atresia bilier yang datang terlambat. *Sari Pediatri* 11, 463–70.
- Wildhaber, B.E., 2012. Biliary atresia: 50 years after the first kasai. *ISRN Surgery* 2012, 1–15.
- Zagory, J.A., Nguyen, M. V., Wang, K.S., 2015. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Current Opinion in Pediatrics* 27, 389.
- Zani-Ruttenstock, E., Davenport, M., 2016. Biliary atresia and choledochal malformations, in: Guandalini, S., Dhawan, A., Branski, D. (Eds.), *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Springer, Switzerland, 633.
- Zhang, H., Leung, P.S.C., Gershwin, M.E., Ma, X., 2018. How the biliary tree maintains immune tolerance? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1864, 1367–1373.
- Zhao, D., Long, X.D., Xia, Q., 2015. Recent advances in etiology of Biliary atresia. *Clinical Pediatrics* 54, 723–731.

A close-up photograph of a baby's feet, showing the toes and the texture of the skin. The image is warm-toned, with a yellowish-gold hue. The feet are positioned in the upper half of the frame, with the right foot slightly behind the left one.

Glosarium

Antibodi: protein yang terbentuk sebagai respons terhadap paparan dari suatu antigen (zat yang merangsang sistem kekebalan tubuh) dan bereaksi secara spesifik dengan antigen tersebut, atau disebut juga immunoglobulin

Atresia: keadaan tidak adanya atau tertutupnya lubang badan normal atau organ tubular secara kongenital

Bilier: empedu

Bilirubin: pigmen berwarna kuning kecokelatan yang ditemukan di dalam empedu, darah; merupakan hasil pemecahan heme yang berasal dari hemoglobin dan sel darah merah

Bilirubin direk: bilirubin yang terikat pada albumin dan tidak larut dalam air

Bilirubin indirek: bilirubin yang tidak terikat pada albumin

Bilirubin total: penjumlahan dari bilirubin direk dan indirek

CMV: *Cytomegalovirus*, adalah virus keluarga herpes (*Herpesviridae family*). Virus yang paling sering terjadi pada janin di dalam kandungan dan menyebabkan kelainan bawaan

Fibrosis: pembentukan jaringan ikat fibrosis (jaringan parut) akibat proses peradangan

Kolestasis: kondisi terhambatnya aliran empedu, didapatkan jika kadar bilirubin direk serum > 1 mg/dL bila bilirubin total 20% dari bilirubin total bila kadar bilirubin total > 5 mg/dL dari pemeriksaan darah

Kolestasis intrahepatik : Kolestasis yang disebabkan gangguan di dalam hati, seperti hepatitis, gangguan hati karena alkohol, dan penyakit autoimun

Kolestasis ekstrahepatik: Kolestasis yang disebabkan karena gangguan di luar hati, seperti atresia bilier

Kongenital: kelainan bawaan

Kronis: proses yang terjadi secara perlahan

Neonatus: bayi berusia 0–28 hari

Transplantasi: cangkok atau pemindahan seluruh atau sebagian organ dari satu tubuh ke tubuh yang lain, atau dari suatu bagian ke bagian yang lain pada tubuh yang sama

Tentang Penulis



Dr. dr. Bagus Setyo Boedi, SpA(K)

Adalah staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR. Buku ini merupakan buku ke-3 yang ditulis *Atresia Bilier: Ilmu Dasar hingga Studi Translasional* (Airlangga University Press, 2020) dan *Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier* (Penerbit Andi, 2020).



dr. Sjamsul Arief, SpA(K), MARS

Adalah staf Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR. Penulis merupakan salah satu pakar di bidang gastrohepatologi anak.

Tentang Penulis



dr. Rendi Aji Prihaningtyas, M.Ked.Klin, Sp.A

Adalah staf muda Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR. Buku ini merupakan buku ke-2 yang ditulis dalam setelah Ayo Deteksi Dini Atresia Bilier (Penerbit Andi, 2020).



dr. Firyal Nadiah Rahmah, M.Biomed

Merupakan dokter umum lulusan FK Universitas Brawijaya dan saat ini sedang menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak di FK UNAIR. dr.Firyal memiliki segudang prestasi, diantaranya Pemenang Kartini Award 2019

Bayi Kuning,
AWAS
ATRESIA
BILIER!



Airlangga
University
Press

ISBN 978-602-473-936-2

