

**PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN CD4+/IL-17+  
PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN TANPA ATRESIA BILIER**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir  
Untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak



Oleh:

Abdul Haris Khoironi, dr.

**Pembimbing:**

Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS

Dr. Anang Endaryanto, dr., SpA(K)

Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)

Dr. Hari Basuki N., dr., M.Kes

Alphania Rahniayu, dr., SpPA

**DEPARTEMEN/SMF ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**RSUD Dr. SOETOMO  
SURABAYA**

**2016**

## LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

### PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN CD4+/IL-17+ PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN TANPA ATRESIA BILIER

Oleh :  
Abdul Haris Khoironi, dr.

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh  
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Selasa, 8 Maret 2016

**Ketua Tim Penguji :**

Dr. Ninik A. Soemiarso, dr., MMPaed, SpA(K)

**Tim Penguji :**

Prof. Bambang Permono, dr., SpA(K)

Dr. Roedi Irawan, dr., SpA(K)

Martono Tri Utomo, dr., SpA(K)

Mira Irmawati, dr., SpA(K)

**Pembimbing :**

Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS

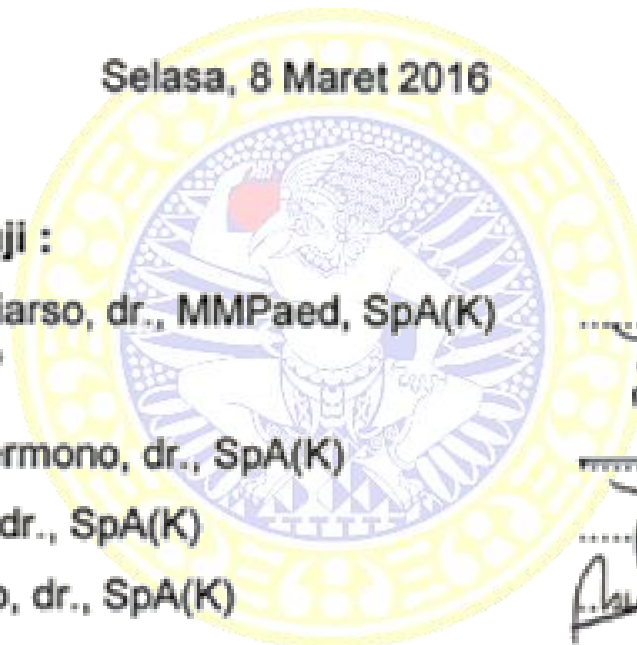
Dr. Anang Endaryanto, dr., SpA(K)

Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)

Alphania Rahniayu, dr., SpPA

**Pembimbing Metodologi dan Statistik :**

Dr. Hari Basuki N., dr., M.Kes



*Miras*  
.....  
*[Signature]*  
.....  
*[Signature]*  
.....  
*[Signature]*  
.....  
*[Signature]*  
.....  
*[Signature]*  
.....

**LEMBAR PENGESAHAN**  
(Hasil Penelitian Karya Ilmiah Akhir)

**PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN  
CD4+/IL-17+ PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN  
TANPA ATRESIA BILIER**

Oleh :  
Abdul Haris Khoironi, dr.

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh :  
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr Soetomo Surabaya

**Tanggal 8 Maret 2016**

Ketua Program Studi  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Koordinator LITBANG  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)  
NIP. 195912131988021001

Dr. Irwanto, dr., SpA(K)  
NIP. 196502271990031010

Ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Dr. Hari Kushartono, dr., SpA(K)  
NIP. 196405271990101001

## LEMBAR PENGESAHAN BUKTI KEPEMILIKAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:



Abdul Haris Khoironi, dr.

menyatakan bahwa semua data penelitian yang berjudul

### **PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN CD4+/IL-17+ PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN TANPA ATRESIA BILIER**

adalah milik Divisi Hepatologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr Soetomo Surabaya

Ketua Divisi Hepatologi  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Sjamsul Arief, dr., MARS, Sp(A)K  
NIP. 195103031976121001

Koordinator LITBANG  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Dr. Irwanto, dr., SpA(K)  
NIP. 196502271990031010

Ketua Program Studi  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)  
NIP. 195912131988021001

Ketua  
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK UNAIR/RSUD Dr SOETOMO

Dr. Hari Kushartono, dr., SpA(K)  
NIP. 196405271990101001

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir dengan judul **“PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN CD4+/IL-17+ PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN TANPA ATRESIA BILIER”** beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan saya ini, saya siap menanggung resiko/sangsi yang akan dijatuhkan pada saya apabila di kemudian hari ada pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Surabaya, 22 Maret 2016

Yang membuat pernyataan,

A 6000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL', '6000 ENAM RIBURUPAH', and the number '7682DADF494681252'.

Abdul Haris Khoironi, dr

## KATA PENGANTAR

Atresia bilier (AB) merupakan kelainan yang masih merupakan tantangan besar bagi para klinisi dan peneliti, karena lebih dari 90% pasien akan mejadi penyakit hati kronis atau sirosis dan penyebab transplantasi hati terbanyak pada anak-anak, yaitu mencapai 50 - 60%.

Patogenesis AB sampai saat ini masih belum jelas, termasuk keterlibatan sel CD4+/FoxP3+ dan sel CD4+/IL-17+ pada penderita kolestasis yang dalam perjalanannya dapatmenjadi AB. Upaya penatalaksanaan pasien AB sampai saat ini belum memperoleh hasil yang memuaskan. Dengan mengetahui patogenesis AB, terdapat peluang untuk mencegah perburukan pada saat yang tepat dan sedini mungkin.

Hasil penelitian ini diharapkan memberi manfaat dalam pengembangan tatalakasana medik baru pada tahap awal perkembangan penyakit sehingga dapat dilakukan terapi sedini mungkin sebelum terjadinya proses ireversibel pada atresia bilier.

Meskipun dalam pelaksanaan penelitian karya ilmiah akhir ini penulis telah berupaya semaksimal mungkin, namun penulis menyadari bahwa makalah ini masih belum sempurna. Oleh karena itu setiap saran maupun kritik yang konstruktif demi perbaikan akan diterima dengan terbuka dan senang hati. Akhir kata, semoga penelitian karya ilmiah akhir ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Surabaya, Maret 2016

Penulis

## I 7 5 D 5 B ' H 9 F = A 5 ' ? 5 G <

*Alhamdulillah*, segala puji hanya milik **Allah *subhanahu wa ta'ala***, *Robb* seluruh semesta alam; sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada **Nabi Muhammad *Rasulullah sholallahu 'alaihi wa sallam*** beserta keluarga dan pengikut beliau dalam kebenaran hingga akhir zaman. Atas segala rahmat dan berkah Allah *Ta'ala* sehingga laporan penelitian ini dapat kami selesaikan sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Sehubungan dengan telah selesainya karya ilmiah akhir ini maka perkenankanlah saya dengan segala kerendahan hati menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **dr.Sjamsul Arief, SpA(K), MARS, Dr. dr. Bagus Setyoboedi, SpA(K), Dr.dr.Anang Endaryanto, SpA(K), dan dr. Alphania Rahniayu, SpPA** selaku para pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah mendorong dan membimbing saya sejak dari pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian karya ilmiah akhir ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada yang saya hormati:

- **Dr. dr. Hari Basuki N., M.Kes** dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga yang dengan sabar membimbing saya sejak penyusunan usulan penelitian hingga penulisan karya ilmiah akhir ini,

khususnya dalam hal metodologi penelitian dan analisis hasil penelitian;

- **Dr. dr. Ninik A. Soemiarso, MMPaed, SpA(K), Prof. dr. Bambang Permono, SpA(K), Dr. dr. Roedi Irawan, SpA(K), dr. Martono Tri Utomo, SpA(K), dr. Mira Irmawati, SpA(K), dr. Zahrah Hikmah, SpA(K), dr. Kartika Darma Handayani, SpA** selaku tim penguji atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam pembuatan usulan penelitian hingga penulisan karya ilmiah akhir ini;
- **Dr. dr. Hari Kushartono, SpA(K)** selaku Kepala Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo; **dr. Sjamsul Arief, MARS, SpA(K), dan Prof. dr. Subijanto MS, SpA(K)** selaku mantan Kepala Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk memperdalam pengetahuan di bidang ilmu kesehatan anak, serta atas bimbingan dan pengarahannya selama saya mengikuti pendidikan keahlian;
- **Dr. dr. Mahrus A Rachman, SpA(K)** selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo sekaligus mantan Ketua Litbang Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo; **Dr. dr. IDG. Ugrasena, SpA(K)** serta **Prof. dr. M. Sjaifullah Noer, SpA(K)** selaku mantan Ketua Program Studi (KPS)



Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo; **Dr. dr. Dwiyanti Puspitasari, DTM&H, MCTM(TP)** selaku Sekretaris Program Studi (SPS) Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo serta **dr. Hj. Siti Nurul H, SpA(K), M.Kes** dan **dr. Muhammad Faizi, SpA(K)** selaku Sekretaris Program Studi (SPS) Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo atas bimbingan dan pengarahannya selama saya mengikuti pendidikan keahlian;

- **Prof. Dr. dr. Agung Pranoto, M.Sc, SpPD, K-EMD, FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh Program Pendidikan Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo;
- **dr. Dodo Anando, MPH**, selaku direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Dr. dr. Slamet Riyadi Yuwono, DTM&H. MARS** selaku mantan direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan keahlian saya;
- **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu atas semua pengetahuan, bimbingan, dorongan dan nasehat yang telah saya terima selama ini;

- **dr. Ahmad Mahfur, dr. Hakimah Maimunah, dr. Reni, dan dr. Lasmauli Situmorang** atas dukungan dan kerjasama tim peneliti yang kompak sejak menuangkan ide menjadi usulan penelitian, penelusuran kepustakaan, hingga menjalankan penelitian dan menyusun laporan hasil penelitian ini;
- **Seluruh sejawat PPDS 1** Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr Soetomo terutama rekan seangkatan senasib seperjuangan: **dr. Yuni Hisbiah, SpA, dr. Erwina, SpA, dr. Edga D. Armina, SpA, dr. Meiliza Madonna, SpA, dr. Debora S. Liana, SpA, dr. Deanty Ayu P., SpA, dr. Nazara Agustina, SpA, dan dr. Stephany Adriani** yang selalu saling menyemangati dan membantu sejak awal hingga akhir pendidikan; dan juga seluruh teman-teman PPDS yang telah banyak membantu kelancaran tugas saya selama penyusunan karya akhir ini;
- **Seluruh penderita** yang pernah saya rawat selama masa pendidikan di RSUD Dr Soetomo, Surabaya yang telah menjadi sumber ilmu yang sangat berharga bagi saya;
- **Seluruh paramedis** maupun **seluruh staf non medis**, di IRNA, IRJ serta IRD RSUD Dr. Soetomo yang telah membantu saya selama penyusunan karya akhir dan masa pendidikan;

*Alhamdulillah*, Allah karuniakan kepada saya keluarga besar yang luar biasa, yang senantiasa mendukung dan membantu dalam menyelesaikan segala persoalan serta kerumitan yang timbul selama saya

mengikuti pendidikan; untuk itu saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang kepada: kedua orang tua ayah saya **Bpk. Peltu (Purn.) Abu Yahmin rohimahullah** (*semoga Allah merahmati beliau*) dan **Ibu Siti Masuchin Fatchurrohmah hafidhohullah** (*semoga Allah menjaga beliau*) yang telah megasihi, menyayangi, mendidik dan mendoakan saya sejak kecil hingga sekarang; serta mertua saya, **Bpk. Sutomo** dan **Ibu Siti Riwayati hafidhohumallah** atas bantuan, dukungan dan doanya yang tulus sehingga saya dapat menjalankan dan menyelesaikan pendidikan keahlian ini; kakak-kakak saya **Asih Wahyuni rohimahallah**, **Ayub Heri S, B.Sc**, **Dra. Asri Nurul I.**, **Dra. Atfi Lailia K, M.Pd**, dan **Alfiana Yuli E, SE, ME**, serta seluruh saudara ipar dan keponakan-keponakan saya atas segala dukungan serta doanya; serta istri saya tercinta, **dr. Diah Palupi** serta keempat buah hati kami yang tersayang: **Zaid Awaluddin Haris**, **Zulfa Awalia Haris**, **Zubair Aminuddin Haris**, **Zakiyah Aminah Haris** atas segala pengertian, kesabaran, kelucuan, dukungan, semangat, doa dan cintanya yang selalu mendampingi saya dalam menjalani pendidikan, semoga Allah pertemukan kita kelak di surganya, *Amiin yaa muujibas saa-iliin.*

Semoga Allah yang Maha *Rahman* dan *Rahim* senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya kepada kita semua. *Amiin ya Rabb al-'alamiin.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN BUKTI KEPEMILIKAN PENELITIAN.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1. Manfaat Ilmiah.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis .....	6
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN .....	7
2.1. Atresia Bilier .....	7

2.1.1. Epidemiologi.....	7
2.1.2. Manifestasi Klinis.....	8
2.1.3. Diagnosis.....	11
2.1.4. Tatalaksana dan prognosis.....	18
2.2. Etiopatogenesis atresia bilier.....	19
2.2.1. Kelainan morfogenesis (faktor genetik).....	21
2.2.2. Kelainan vaskularisasi.....	24
2.2.3. Paparan toksin.....	26
2.2.4. Infeksi virus.....	27
2.2.5. Mekanisme imunologis.....	32
2.2.5.1 Peran sistem imun <i>innate</i> pada patogenesis AB.....	35
2.2.5.2 Peran sistem imun adaptif pada patogenesis AB.....	36
2.2.5.3 Mekanisme autoimun pada AB.....	39
2.3. Peran sel Treg dan Th17 pada patogenesis AB.....	40
2.3.1. Produksi sel Treg.....	42
2.3.2. Mekanisme kerja sel Treg.....	46
2.3.3. Produksi sel Th17.....	50
2.3.4. Mekanisme kerja sel Th17.....	55
2.3.5. Keseimbangan sel Treg dan Th17.....	59
2.3.6. Beberapa penelitian tentang Treg dan/atau Th17 pada hewan coba dan pasien manusia AB.....	62

2.4. Kerangka Teori.....	71
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....	73
BAB IV METODE PENELITIAN.....	76
4.1. Desain Penelitian .....	76
4.2. Tempat Penelitian .....	76
4.3. Waktu Penelitian.....	76
4.4. Subyek Penelitian .....	77
4.4.1. Sampel Penelitian.....	77
4.4.2. Kriteria Inklusi.....	77
4.4.3. Kriteria Eksklusi.....	77
4.4.4. Kriteria Putus Uji.....	77
4.5. Estimasi Besar Sampel.....	78
4.6. Variabel Penelitian.....	78
4.7. Definisi Operasional.....	78
4.8. Prosedur Penelitian.....	80
4.8.1. Etik Penelitian.....	80
4.8.2. Alur Pelaksanaan Penelitian.....	81
4.9. Pengumpulan dan Penyajian Data.....	82
4.9.1. Pengumpulan Data.....	82
4.9.2. Penyajian Data.....	82
4.9.3. Analisis Statistik.....	82
BAB V HASIL PENELITIAN.....	83
5.1. Karakteristik subyek penelitian.....	84
5.2. Gambaran histopatologis sampel.....	86

5.3. Hasil dan analisa jumlah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+ .....	87
BAB VI PEMBAHASAN .....	88
6.1. Karakteristik subyek penelitian.....	89
6.2. Perbandingan jumlah sel CD4+/FoxP3+ antara kelompok AB dan non-AB.....	90
6.3. Perbandingan jumlah sel CD4+/IL-17+ antara kelompok AB dan non-AB.....	93
6.4. Penerapan klinis hasil penelitian.....	97
6.5. Kelebihan dan keterbatasan penelitian.....	97
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	99
7.1. Kesimpulan.....	99
7.2. Saran.....	99
DAFTAR PUSTAKA .....	100
LAMPIRAN .....	109

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Tipe-tipe AB.....	9
Tabel 2.2. Penyakit yang menyebabkan kolestasis pada neonatus.....	12
Tabel 2.3. Kriteria untuk membedakan kolestasis intra dan ekstrahepatik..	14
Tabel 2.4. <i>Biliary atresia diagnostic score</i> .....	17
Tabel 2.5 Beberapa mekanisme yang terlibat dalam patogenesis AB.....	20
Tabel 2.6. Beberapa penelitian tentang Treg dan/atau Th17 pada hewan coba dan pasien manusia dengan AB.....	69
Tabel 5.1 Data demografis, kondisi klinis, laboratoris, dan histologis kelompok AB dan non-AB.....	85
Tabel 5.2.. Hasil analisa statistik variabel jumlah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+.....	88



## DAFTAR GAMBAR

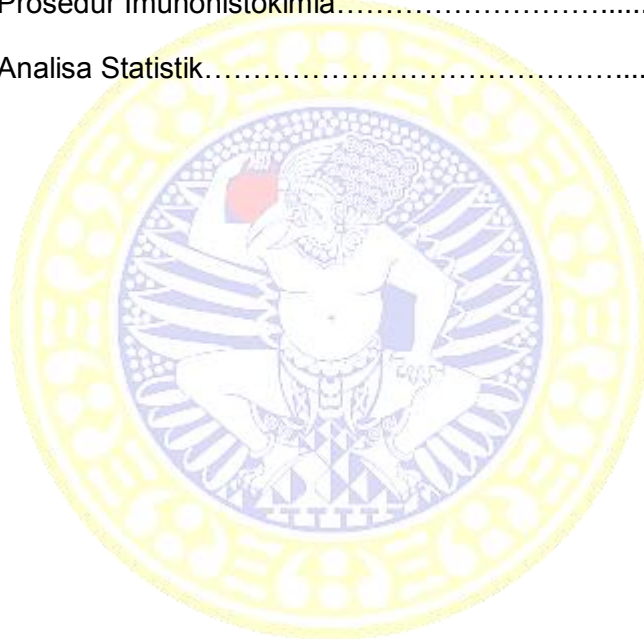
	Halaman
Gambar 2.1. Pembagian klinis AB.....	9
Gambar 2.2. Ilustrasi skematik AB tipe 1-3.....	11
Gambar 2.3. Patogenesis dalam mekanisme AB.....	21
Gambar 2.4. Mekanisme terjadinya cedera epitel pada AB.....	33
Gambar 2.5. Mekanisme cedera saluran empedu pada AB .....	35
Gambar 2.6. Keterlibatan respon imun alami dalam cedera kolangiosit pada AB.....	36
Gambar 2.7. Mekanisme terjadinya AB melalui respon imun adaptif...	37
Gambar 2.8. Keterlibatan respon imun adaptif dalam cedera kolangiosit pada AB.....	38
Gambar 2.9. Toleransi sentral dan perifer.....	44
Gambar 2.10. Diferensiasi sel T menjadi sel Treg.....	45
Gambar 2.11. Mekanisme aksi CTLA-4.....	47
Gambar 2.12. Himpunan bagian dari sel T helper.....	52
Gambar 2.13. Diferensiasi ke arah sel Th17.....	54
Gambar 2.14. Fungsi sitokin dan kemokin produksi Th17.....	58
Gambar 2.15. Skema keseimbangan sel T.....	61
Gambar 2.16. Beberapa agen terapeutik yang bekerja pada keseimbangan Treg dan Th17 beserta titik tangkapnya.....	61
Gambar 2.17. Jumlah sel Treg terhadap lama paparan RRV	66

Gambar 2.18.	Kerangka teori mekanisme imunologi yang terjadi pada AB .....	71
Gambar 3.1.	Kerangka konsep penelitian.....	73
Gambar 4.1.	Diagram alur penelitian.....	80
Gambar 5.1.	Foto mikrograf pada pengecatan HE jaringan biopsi hati.....	86
Gambar 5.2.	Foto mikrograf sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL17+ pada pengecatan IHC.....	87
Gambar 5.3.	Diagram <i>boxplot</i> sebaran data variabel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL17+ pada kelompok AB dan non-AB.....	88



**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1 Surat Pernyataan Mengikuti Penelitian.....	113
Lampiran 2 <i>Information for consent</i> .....	114
Lampiran 3 Surat Keterangan Kelaikan Etik Penelitian.....	118
Lampiran 4 Penghitungan Estimasi Besar Sampel.....	119
Lampiran 5 Jadwal Kegiatan Penelitian.....	120
Lampiran 6 Standar Operasional Prosedur Biopsi Hepar .....	121
Lampiran 7 Prosedur Imunohistokimia.....	123
Lampiran 8 Analisa Statistik.....	125



## DAFTAR SINGKATAN

AB	<i>atresia bilier</i>
ANCA	<i>anti neutrophyl cytoplasmic antibody</i>
APC	<i>antigen presenting cell</i>
BASM	<i>biliary atresia splenic malformation</i>
BB	<i>berat badan</i>
BEC	<i>biliary epitel cell</i>
CCL	<i>chemokine (C-C motif) ligand</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CMV	<i>cytomegalovirus</i>
CTL	<i>cytotoxic T lymphocyte</i>
CXCL	<i>chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
dsRNA	<i>double-stranded ribonucleic acid</i>
EHBD	<i>ekstra hepatic biliary duct</i>
ERCP	<i>endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i>
F <sub>γ</sub> -R	<i>fragment crystallizable gamma receptor</i>
FoxP3	<i>forkhead transcription factor</i>
GGT	<i>gamma glutamyl transpeptidase</i>
HLA	<i>human leucocyte antigen</i>
HLA-DR	<i>human leucocyte antigen-D related</i>
HPE	<i>hepatportoenterostomi</i>
HPV	<i>human papiloma virus</i>
ICAM	<i>intercelluler adhesion molecule</i>
IFN- $\gamma$	<i>interferon gamma</i>

IFNGR	<i>interferon gamma receptor</i>
Ig G	<i>immunoglobulin g</i>
IL	<i>interleukin</i>
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>
JAK	<i>janus kinase</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MRCP	<i>magnetic resonance cholangiopancreatography</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
NFkB	<i>nuclear factor kappa B</i>
NK	<i>natural killer</i>
NKG2D	<i>natural killer group 2 member D</i>
NO	<i>nitrit oxide</i>
NODs	<i>nukleotida binding oligomerization domain proteins</i>
PAMPs	<i>pathogen associated molecular patterns</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
pfu	<i>plaque forming unit</i>
PMN	<i>polymorphonuclear</i>
PRRs	<i>pattern recognition receptors</i>
RRV	<i>rhesus rotavirus</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
SGOT	<i>serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	<i>serum glutamic pyruvic transaminase</i>
sICAM-1	<i>soluble intercelluler adhesion molecule-1</i>
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
Tc	<i>t-cytotoxic</i>
TCR	<i>T cell receptor</i>

Th	<i>T-helper</i>
TGF- $\beta$	<i>transforming growth factor beta</i>
TLR	<i>toll like receptor</i>
TNF- $\alpha$	<i>tumor necrosis factor-alpha</i>
TRAF	<i>TNF receptor associated factor</i>
T-reg	<i>T-regulator</i>
Tyk	<i>tyrosine kinase</i>
USG	ultrasonografi



## ABSTRAK

### PERBANDINGAN JUMLAH SEL CD4+/FoxP3+ DAN CD4+/IL-17+ PADA BAYI KOLESTASIS DENGAN DAN TANPA ATRESIA BILIER

Abdul H Khoironi, Bagus Setyoboedi, Sjamsul Arief, Anang Endaryanto, Alphania Rahniayu

**Latar Belakang.** Atresia bilier (AB) merupakan kolangiopati obstruktif yang progresif dengan mortalitas tinggi, yang diduga akibat disregulasi imun dan *multiple hit mechanism* yang melibatkan sel Treg (direpresentasikan oleh sel CD4+/FoxP3+) dan Th17 (CD4+/IL-17+)

**Tujuan.** Membandingkan jumlah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+ pada bayi kolestasis dengan dan tanpa AB.

**Subyek dan metodologi.** Sampel biopsi hati bayi kolestasis usia 1 – 12 bulan yang dirawat di instalasi rawat inap Ilmu Kesehatan Anak RSUD dr Soetomo, Surabaya selama periode 6 bulan diambil untuk dilakukan pengecatan HE untuk penentuan diagnosis AB dan non AB, serta pemeriksaan imunohistokimia (IHK) untuk penghitungan jumlah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+.

**Hasil.** Dari 34 sampel didapatkan 20 bayi AB dan 14 bayi non-AB. Hasil pemeriksaan IHK menunjukkan jumlah sel CD4+/FoxP3+ pada kelompok AB lebih rendah dibanding nonAB (median: 6 vs. 14 sel per lapangan pandang (sel/lp);  $p < 0,001$ ); sedangkan jumlah sel CD4+/IL-17+ pada kelompok AB lebih tinggi dibanding pada kelompok non-AB (median: 7 vs. 5 sel/lp;  $p = 0,04$ ).

**Kesimpulan.** Jumlah sel CD4+/FoxP3+ lebih rendah sedangkan jumlah sel CD4+/IL-17+ lebih tinggi pada bayi kolestasis dengan AB dibanding tanpa AB.

**Kata kunci:** kolestasis, sel CD4+/FoxP3+, sel CD4+/IL-17+, atresia bilier.

## ABSTRACT

### COMPARISON OF CD4+/FoxP3+ AND CD4+/IL-17+ CELLS COUNTS ON CHOLESTATIC INFANTS WITH AND WITHOUT BILIARY ATRESIA

Abdul H Khoironi, Bagus Setyoboedi, Sjamsul Arief, Anang Endaryanto, Alphaenia Rahniayu

**Background.** Biliary atresia (BA) is a progressive obstructive cholangiopathy with high mortality which is caused by immune system dysregulation and multiple hit mechanism that involves Treg cells (represented by CD4+/FoxP3+ cells) and Th17 (CD4+/IL-17+)

**Objective.** To compare number of CD4+/FoxP3+ and CD4+/IL-17+ cells on cholestatic infants with and without BA.

**Subject and methods.** Liver biopsies of cholestatic infants which are range of age 1 -12 months old in Pediatric Ward of Soetomo Hospital Surabaya for a periode of 6 months were stained with hematoxyllin-eosine (HE) for diagnosing of BA or not, and also immunohistochemistry (IHC) staining for counting of CD4+/FoxP3+ and CD4+/IL-17+ cells.

**Results.** From 34 samples, there were 20 infants with BA and 14 without BA. IHC procedures described that number of CD4+/FoxP3+ cells on BA group is fewer then nonBA group (median: 6 vs. 14 cells/high power field (hpf);  $p < 0,001$ ); and number of CD4+/IL-17+ cells on BA group higher then nonBA group (median: 7 vs. 5 cell/hpf;  $p = 0,04$ ).

**Conclusion.** Number of CD4+/FoxP3+ cells is fewer, while number of CD4+/IL-17+ is higher on cholestatic infants with BA compared to without BA.

**Keywords:** cholestasis, CD4+/FoxP3+ cells, CD4+/IL-17+ cells, biliary atresia.



## RINGKASAN

Atresia bilier (AB) adalah suatu kolangiopati fibro-obliteratif yang progresif yang mengenai saluran empedu intrahepatik dan ekstrahepatik dalam berbagai derajat dan menghasilkan obstruksi aliran empedu, kolestasis, dan ikterus pada neonates. Tanpa terapi surgikal yang adekuat seperti prosedur Kasai (hepatoportointerostomi) untuk membentuk drainase empedu dari saluran empedu residual dalam liver, fibrosis hati akan berlangsung progresif menyebabkan sirosis, hipertensi portal, gagal hati, dan kematian pada usia 2 tahun. Ketidakseimbangan antara jumlah sel Treg yang direpresentasikan oleh CD4+/FoxP3+ dan sel Th17 oleh sel CD4+/IL-17+ dalam hal ini penurunan CD4+/FoxP3+ dan peningkatan CD4+/IL-17+ diduga memperberat kondisi autoimun, dimana sel-sel efektor semakin aktif dan progresif dalam menyerang sel tubuh sendiri. Hal ini mendorong perlunya penelitian untuk mengetahui profil CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+ dalam rangka memahami patogenesis AB. Dengan mengetahui patogenesis AB terutama melalui jalur CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+ diharapkan mampu mendeteksi dan intervensi secara dini terjadinya proses inflamasi kronis dan fibrosis sehingga mencegah terjadinya AB.

Penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional* ini dilakukan di IRNA Hepatologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama

6 bulan. Sampel diambil secara *total sampling*, seluruh pasien bayi dengan kolestasis usia 1.- 12 bulan yang tidak memiliki kelainan kongenital (penyakit jantung bawaan, *Down syndrome*, *asplenia*, atau *polysplenia*), infeksi yang berat (sepsis), atau kelainan multiorgan yang berat dan dirawat di IRNA Hepatologi Anak dalam periode 6 bulan. Variabel bebas adalah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+; variabel tergantung ialah atresia biler yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan histopatologis.

Selama periode penelitian, didapatkan 34 bayi yang mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi. Pada bayi-bayi tersebut dilakukan biopsi hati untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk penentuan diagnosis AB atau nonAB serta pemeriksaan imunohistokimia untuk menghitung jumlah sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+. Dari 34 sampel tersebut didapatkan 20 pasien menderita AB dan 14 pasien non-AB. Pada pemeriksaan imunohistokimia didapatkan jumlah sel CD4+/FoxP3+ pada kelompok AB lebih rendah dibanding nonAB (median: 6 vs. 14 sel per lapangan pandang;  $p < 0,001$ ); sedangkan jumlah sel CD4+/IL-17+ pada kelompok AB lebih tinggi dibanding pada kelompok non-AB (median: 7 vs. 5 sel per lapangan pandang;  $p = 0,04$ ). Hal ini memperkuat bukti peranan sel CD4+/FoxP3+ dan CD4+/IL-17+ pada patogenesis terjadinya AB, yang mana bisa dipergunakan untuk mencari modulasi terapi baru dalam mengatasi progresivitas AB melalui jalur keseimbangan Treg/Th17, serta

kemungkinan Treg dan/atau Th17 untuk dijadikan alat skrining ataupun diagnostik AB.

Kesimpulan dari penelitian ini ialah jumlah sel CD4+/FoxP3+ pada bayi kolestasis dengan AB lebih rendah dibanding tanpa AB dan jumlah sel CD4+/IL-17+ pada bayi kolestasis dengan AB lebih tinggi dibanding tanpa AB. Saran yang diberikan adalah perlunya penelitian lanjutan tentang Treg dan Th17 beserta sitokin-sitokin terkait serta tentang modulasi terapi AB melalui jalur keseimbangan Treg/Th17.

