

PROFIL PASIEN KOLESTASIS ANAK DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
TAHUN 2018-2021

Adrian Ardimay¹, Yusri Dianne Jurnal², Rika Susanti³,
Nice Rachmawati Masnadi⁴, Avit Suchitra⁵, Selfi Renita Rusjdi⁶
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

SUBMISSION TRACK

Submitted : 28 Maret 2025
Accepted : 31 Maret 2025
Published : 1 April 2025

KEYWORDS

cholestasis, profile, childhood

kolestasis, profil, anak

CORRESPONDENCE

Phone:

E-mail: adrian.ardimay@gmail.com

A B S T R A C T

Cholestasis is defined as reduced bile flow and abnormal accumulation of conjugated bilirubin indicating impaired hepatobiliary function. Cholestasis is an important cause of chronic liver disease in children. Early detection is important to intervention in appropriate time and minimize adverse outcomes in some conditions cholestatic patients. This study aims to determine the profile of pediatric cholestatic patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2018-2021. This retrospective descriptive study was obtained from medical records patients with cholestasis in children at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2018-2021. The sampling technique used in this study was total sampling. The results of this study showed that as many as 47 patients were diagnosed with cholestasis at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2018-2021 with the most etiology being intrahepatic cholestasis due to CMV (Cytomegalovirus) infection (31,9%), the most gender in extrahepatic cholestasis is male (53,3%) and intrahepatic cholestasis is female (58,8%). The most age group with cholestasis was 0-4 years old, both in extrahepatic cholestasis (93,3%) and intrahepatic cholestasis (100%). Clinical manifestations of jaundice were found in all pediatric cholestatic patients (100%). The average laboratory results of ALP, GGT, SGPT, and SGOT were found to be higher in patients with extrahepatic cholestasis. 2-phase abdominal ultrasound is the most commonly used investigation for pediatric cholestasis. Cases of patients who died were found to be more in patients with extrahepatic cholestasis (10,0%).

A B S T R A K

Kolestasis didefinisikan sebagai berkurangnya aliran empedu dan akumulasi abnormal dari bilirubin terkonjugasi yang menunjukkan gangguan fungsi hepatobilier. Kolestasis merupakan penyebab penting terjadinya penyakit hati kronis pada anak. Deteksi dini penting untuk intervensi yang tepat waktu dan meminimalisir hasil yang merugikan pada beberapa kondisi pasien kolestasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pasien kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan mengumpulkan data rekam medis penderita kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 47 pasien didiagnosis kolestasis di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021 dengan etiologi terbanyak adalah kolestasis intrahepatik karena infeksi CMV (*Cytomegalovirus*) (31,9%), jenis kelamin terbanyak pada kolestasis ekstrahepatik adalah laki-laki (53,3%) dan kolestasis intrahepatik adalah perempuan (58,8%). Kelompok usia terbanyak penderita kolestasis adalah usia 0-4 tahun, baik pada kolestasis ekstrahepatik (93,3%), maupun pada kolestasis intrahepatik (100%). Manifestasi klinis ikterus ditemukan pada seluruh pasien kolestasis anak (100%). Gambaran rata-rata hasil laboratorium ALP, GGT, SGPT, dan SGOT ditemukan lebih tinggi pada pasien kolestasis ekstrahepatik. USG abdomen 2 fase merupakan pemeriksaan penunjang yang dilakukan paling banyak pada penderita kolestasis anak. Kasus pasien meninggal ditemukan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik (10,0%).

1. Pendahuluan

Kolestasis hati merupakan salah satu bentuk gangguan hati yang paling umum dan terjadi pada sebagian dari bayi baru lahir yang mengalami ikterus.^{1,2} Anak perlu dievaluasi segera dengan dugaan kolestasis apabila ditemukan gejala klinis berupa ikterus, urin seperti air teh, dan feses dempul.^{3,4}

Kolestasis didefinisikan sebagai berkurangnya aliran empedu dan akumulasi abnormal dari bilirubin terkonjugasi yang menunjukkan gangguan fungsi hepatobilier.⁵ Kolestasis dapat dicurigai pada bayi yang berusia lebih dari 2 minggu yang masih tampak kuning sehingga perlu dilakukan pemeriksaan bilirubin total dan bilirubin terkonjugasi.² Menurut *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN), kadar bilirubin direk serum yang >1 mg/dL dengan bilirubin total <5 mg/dL atau bilirubin direk yang >20% dari bilirubin total apabila kadar bilirubin total >5 mg/dL merupakan parameter dalam menegakkan kolestasis.⁶

Kolestasis merupakan penyebab penting terjadinya penyakit hati kronis pada anak. Pasien yang terlambat dilakukan rujukan adalah alasan untuk hasil yang buruk pada sejumlah besar kasus kolestasis anak.³ Deteksi dini sangat penting dilakukan untuk intervensi yang tepat waktu dan meminimalisir hasil yang merugikan pada beberapa kondisi pasien kolestasis.⁵ Penelitian Mery Mawardi (2011) menyebutkan bahwa membedakan kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik merupakan tujuan utama dari evaluasi bayi dengan diagnosis kolestasis.⁷

Berdasarkan *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*, kejadian kolestasis diperkirakan sekitar 1 per 2.500 kelahiran hidup dan biasa terjadi pada usia 3 bulan pertama kelahiran.⁷⁻⁹ Pada satu bulan pertama kehidupan, penyebab paling umum dari kolestasis ekstrahepatik adalah atresia bilier, sedangkan pada kolestasis intrahepatik adalah hepatitis neonatal.¹⁰ Insidensi atresia bilier yang ditemukan di Eropa sebanyak 1 per 18.000 kelahiran hidup, di Amerika Serikat 1 per 12.000 kelahiran hidup, dan di Kanada 1 per 19.000 kelahiran hidup, tetapi insidensi atresia bilier ditemukan lebih banyak di Asia, yaitu di Taiwan 1 per 6.000 kelahiran hidup.⁹ Insidensi penyebab kolestasis yang lain adalah hepatitis neonatal idiopatik, dimana ditemukan sebanyak 1 per 5.000 kelahiran hidup, defisiensi Alfa-1-antitripsin sebanyak 1 per 2.000 kelahiran hidup, sindrom Alagille sebanyak 1 per 100.000 kelahiran hidup, dan kista koledokus sebanyak 1 per 3.000 kelahiran hidup.^{7,11,12}

Pada periode neonatal, kista koledokus biasanya memiliki manifestasi klinis yang menyerupai atresia bilier. Kasus kista koledokus merupakan kasus yang jarang terjadi, tetapi menjadi penyebab terbanyak kedua untuk dilakukan operasi pada kolestasis agar tidak terjadi transformasi malignansi di kemudian hari.¹¹

Dari beberapa penyebab kolestasis, penyebab yang harus dideteksi dengan cepat ialah atresia bilier. Kerusakan progresif saluran empedu ekstrahepatik karena atresia bilier yang terjadi dalam waktu 3 bulan dapat menyebabkan sirosis hati dan kematian bila tidak diterapi dengan baik. Selain itu hipertensi portal dan gagal hati juga dapat terjadi karena keterlambatan diagnosis dan penatalaksanaan kolestasis, terutama pada kasus atresia bilier yang hanya dapat tertolong dengan transplantasi hati. Kecepatan dilakukannya operasi Kasai mempengaruhi keberhasilan penanganan kasus atresia bilier. Meskipun pasien anak dengan penyakit hati tahap akhir dapat tertolong karena adanya perkembangan dalam melakukan transplantasi hati di Indonesia, transplantasi hati ini membutuhkan biaya yang mahal dan juga memerlukan terapi dan pemantauan seumur hidup.²

Insiden kolestasis di Indonesia diperkirakan cukup tinggi. Dengan laju pertumbuhan penduduk 1,49% per tahun dan jumlah penduduk sekitar 240 juta, kasus baru kolestasis diperkirakan terdapat sekitar 1.600-5.800 pada setiap 4 juta kelahiran hidup di Indonesia per tahun.¹³ Penelitian di Indonesia sebelumnya mengenai kolestasis pada bayi, tepatnya di RSUP Sanglah Denpasar periode Januari 2015 – Desember 2018, kasus kolestasis yang datang ke

rumah sakit didapatkan 102 kasus kolestasis dengan prevalensi jenis kelamin laki-laki 60 kasus dan jenis kelamin perempuan 42 kasus.¹⁴ Di Sumatera Barat, khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang, belum ada penelitian sebelumnya tentang kejadian kolestasis pada anak sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai bagaimana profil pasien kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021.

Metodologi penelitian

Jenis Rancangan Penelitian yang Digunakan

Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif, dengan mengumpulkan data rekam medis penderita kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis dan Instalasi Diagnostik Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang dimulai pada bulan Juli 2021 hingga bulan Mei 2022.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini adalah data rekam medis penderita kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil tahun 2018-2021.

Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data

Pengumpulan Data

Data penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari data rekam medis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data yang dikumpulkan yaitu etiologi, jenis kelamin, usia, manifestasi klinis, hasil pemeriksaan fungsi hati, pemeriksaan penunjang lainnya, dan *outcome* dari pasien kolestasis anak.

Cara Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan Data

a. Editing

Penulis melihat isi rekam medis apakah sudah sesuai dengan yang diinginkan atau tidak. Isi rekam medis yang dilihat mencakup kelengkapan data dan kejelasan data.

b. Coding

Peneliti memberikan kode pada setiap data berupa angka pada setiap variabel yang bertujuan untuk memudahkan dan mempercepat input data pada saat analisis data.

c. Entry

Setelah dilakukan pengkodean data pada variabel, maka peneliti selanjutnya memasukkan data ke dalam program komputer agar data dapat dianalisis.

d. Cleaning

Pengecekan kembali data yang sudah diinput untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan lainnya. Setelah itu, pengoreksian data dilakukan agar data dapat diolah dan dianalisis.

Analisis Data

Masalah dianalisis melalui analisis univariat yang hasilnya disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan gambaran hasil pemeriksaan laboratorium dalam nilai *Mean ± SD*.

Hasil dan pembahasan

1) Hasil Penelitian

Pada bab ini akan diuraikan hasil penelitian yang telah dilakukan pada bulan Juli 2021 hingga bulan Mei 2022 di Instalasi Rekam Medis dan Instalasi Diagnostik Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data awal yang diperoleh peneliti berjumlah 86 pasien dan hanya 47 pasien yang memenuhi syarat untuk penelitian. Data yang sudah lengkap kemudian dimasukkan lalu diolah secara komputerisasi.

Distribusi Frekuensi Pasien Kolestasis Anak Berdasarkan Etiologi

Distribusi frekuensi angka kejadian pasien kolestasis anak berdasarkan etiologi atau kelainan letak anatomisnya dibagi menjadi dua kelompok, yaitu ekstrahepatik dan intrahepatik. Distribusi frekuensi pasien kolestasis anak berdasarkan etiologi dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Distribusi frekuensi pasien kolestasis anak berdasarkan etiologi

Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Ekstrahepatik		
Atresia bilier	11	23,4
Kolelitiasis	2	4,3
Kista koledokus	3	6,4
Stenosis bilier	14	29,8
Intrahepatik		
Hepatitis karena CMV	15	31,9
Hepatitis karena TORCH	1	2,1
ISK	1	2,1
PNAC	0	0
Sindrom Alagille	0	0
Defisiensi Alfa-1-antitripsin	0	0
Jumlah	47	100

Pada penelitian ini, kasus kolestasis ekstrahepatik terjadi pada pasien (63,8%) dari total 47 pasien kolestasis. Kasus kolestasis ekstrahepatik terbanyak terjadi disebabkan oleh stenosis bilier sebanyak 14 (29,8%) pasien, selanjutnya diikuti oleh atresia bilier sebanyak 11 (23,4%) pasien, kista koledokus sebanyak 3 (6,4%) pasien, dan kolelitiasis sebanyak 2 (4,3%) pasien.

Kasus kolestasis intrahepatik terjadi pada 17 (36,2%) pasien dalam penelitian ini. Kasus terbanyak kolestasis intrahepatik disebabkan oleh hepatitis karena CMV yang terjadi pada 15 (31,9%) pasien dan juga menjadi kasus penyebab terbanyak dalam penelitian ini. Kasus kolestasis intrahepatik lainnya disebabkan oleh hepatitis karena TORCH yang terjadi pada 1 (2,1%) pasien dan ISK yang terjadi hanya pada 1 (2,1%) pasien.

Distribusi Frekuensi Pasien Kolestasis Anak Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Distribusi frekuensi pasien kolestasis anak berdasarkan jenis kelamin dan usia dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Distribusi frekuensi pasien kolestasis anak berdasarkan jenis kelamin dan usia

Variabel	Kolestasis			
	Ekstrahepatik		Intrahepatik	
Jenis kelamin	n	%	n	%
Laki-laki	16	53,3	7	41,2
Perempuan	14	46,7	10	58,8
Jumlah	30	100	17	100
Usia (tahun)				
0-4	28	93,3	17	100
5-9	2	6,7	0	0
10-14	0	0	0	0
15-18	0	0	0	0
Jumlah	30	100	17	100

Pada penelitian ini didapatkan hasil penelitian pasien kolestasis ekstrahepatik lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki yaitu 16 (53,3%) pasien, dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan yaitu 14 (46,7%) pasien. Pada kasus kolestasis intrahepatik juga ditemukan lebih banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan yaitu 10 (58,8%) pasien, dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 7 (41,2%) pasien.

Pada karakteristik usia, kasus terbanyak kolestasis ekstrahepatik terjadi pada usia 0-4 tahun 28 (93,3%) pasien, sedangkan usia 5-9 tahun hanya terjadi pada 2 (6,7%) pasien. Pada kolestasis intrahepatik, semua pasien ditemukan pada usia 0-4 tahun yaitu terjadi pada 17 (100%) pasien.

Distribusi Frekuensi Manifestasi Klinis Pasien Kolestasis Anak

Manifestasi klinis pada penelitian ini, yaitu dilihat dari ikterus, urin seperti air teh, feses dempul, hematemesis melena, venektasi abdomen, hepatomegali, splenomegali, dan asites. Distribusi frekuensi manifestasi klinis pasien kolestasis anak dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Distribusi frekuensi manifestasi klinis pasien kolestasis anak

Manifestasi klinis	Kolestasis			
	Ekstrahepatik		Intrahepatik	
	n	%	n	%
Ikterus	30	100	17	100
Urin seperti air teh	21	70,0	8	47,1
Feses dempul	25	83,3	13	76,5
Hematemesis melena	5	16,7	1	5,9
Venektasi abdomen	7	23,3	1	5,9
Hepatomegali	17	56,7	8	47,1
Splenomegali	8	26,7	6	35,3
Asites	13	43,3	3	17,6

*Keterangan : Manifestasi klinis dapat lebih dari satu pada satu orang pasien.

Pada tabel 3.3 terlihat bahwa manifestasi klinis ikterus yang terdapat pada semua pasien kolestasis ekstrahepatik dan kolestasis intrahepatik dengan angka kejadian berturut-turut sebanyak 30 (100%) pasien dan 17 (100%) pasien. Pada manifestasi klinis lain, yaitu urin seperti air teh, feses dempul, hematemesis melena, venektasi abdomen, hepatomegali, dan asites lebih kerap terjadi pada kasus kolestasis ekstrahepatik. Pada splenomegali, kasus lebih sering terjadi pada pasien kolestasis intrahepatik sebanyak 35,3% pasien, dibandingkan kolestasis ekstrahepatik 26,7% pasien.

Gambaran Hasil Pemeriksaan Fungsi Hati Pasien Kolestasis Anak

Pada penelitian ini, gambaran hasil pemeriksaan laboratorium pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai rata-rata lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik. Gambaran hasil pemeriksaan fungsi hati pasien kolestasis anak dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.4 Gambaran hasil pemeriksaan fungsi hati pasien kolestasis anak

Variabel		Kolestasis	
		Ekstrahepatik n = 30(63,8%)	Intrahepatik n = 17(36,2%)
Kadar ALP U/L	Mean ± SD	570,7 ± 331,9	540,8 ± 300,1
Kadar GGT U/L	Mean ± SD	318,5 ± 294,3	248,6 ± 291,2
Kadar SGPT U/L	Mean ± SD	183,6 ± 153,3	101,8 ± 57,7
Kadar SGOT U/L	Mean ± SD	375,4 ± 388,5	195,4 ± 119,4

Pada tabel 3.4 dapat dilihat bahwa, rata-rata kadar ALP, GGT, SGPT, dan SGOT pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai berturut-turut, yaitu 570,7 U/L, 318,5 U/L, 183,6 U/L, dan 375,4 U/L dimana lebih besar dibanding pasien kolestasis intrahepatik yang memiliki nilai berturut-turut 540,8 U/L, 248,6 U/L, 101,8 U/L, dan 195,4 U/L.

Distribusi Frekuensi Pemeriksaan Penunjang Lainnya Pasien Kolestasis Anak

Distribusi frekuensi pemeriksaan penunjang lainnya pasien kolestasis anak dapat dilihat pada tabel 3.5

Tabel 3.5 Distribusi frekuensi pemeriksaan penunjang lainnya pasien kolestasis anak

Pemeriksaan penunjang	Kolestasis			
	Ekstrahepatik		Intrahepatik	
	n	%	n	%
USG abdomen 2 fase	23	76,7	15	88,2
CT-scan abdomen	13	43,3	7	41,2
Kultur bakteri	5	16,7	5	29,4
Biopsi hati	7	23,3	1	5,9
Serologi	10	23,3	9	52,9
MRCP	4	13,3	4	23,5
MRI	4	13,3	2	11,8
Laparotomi	5	16,7	0	0

*Keterangan : Pemeriksaan penunjang dapat lebih dari satu pada satu orang pasien.

Pada penelitian ini, pemeriksaan penunjang kasus kolestasis ekstrahepatik lebih banyak dilakukannya pemeriksaan USG abdomen 2 fase, diikuti CT Scan abdomen, dan biopsi hati. Pada kasus kolestasis intrahepatik, pemeriksaan penunjang lebih banyak dilakukannya pemeriksaan USG abdomen 2 fase, diikuti pemeriksaan CT Scan abdomen, Pemeriksaan serologi, dan kultur bakteri.

Distribusi Frekuensi Outcome Pasien Kolestasis Anak

Distribusi frekuensi outcome pasien kolestasis anak dapat dilihat pada tabel 3.6.

Tabel 3.6 Distribusi frekuensi outcome pasien kolestasis anak

Outcome	Kolestasis			
	Ekstrahepatik		Intrahepatik	
	n	%	n	%
Hidup	27	90,0	16	94,1
Meninggal	3	10,0	1	5,9
Jumlah	30	100	17	100

Pada tabel 3.7 dapat dilihat bahwa pasien kolestasis ekstrahepatik lebih banyak kasus yang meninggal, yaitu terjadi pada 3 (10,0%) pasien, dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 1 (5,9%) pasien.

Pembahasan

Distribusi Frekuensi Pasien Kolestasis Anak Berdasarkan Etiologi

Pada penelitian kolestasis anak yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021 ini didapatkan etiologi terbanyak pasien kolestasis adalah hepatitis karena infeksi CMV, diikuti stenosis bilier, atresia bilier, kista koledokus, kolelitiasis, dan hepatitis karena

TORCH. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Kusumawati tahun 2012 di RSUD Dr. Kariadi Semarang yang mendapatkan etiologi pasien kolestasis terbanyak adalah kolestasis karena infeksi CMV sebanyak 7 (24,1%) pasien, diikuti atresia bilier sebanyak 4 (13,7%) pasien, kolelitiasis 2 (6,8%) pasien, dan kista koledokus sebanyak 1 (3,4%) pasien.⁴⁰

Pada penelitian ini, tingginya angka kasus kolestasis karena infeksi CMV dan TORCH dapat disebabkan karena banyaknya ibu dan/atau pengasuh anak yang masih kurang pengetahuannya mengenai higienitas dalam merawat anak.⁶¹ Penularan virus juga dapat terjadi karena penularan dari ibu saat kehamilan yang berhubungan dengan reaktivasi virus ibu. Berbeda dengan situasi pada orang dewasa yang memiliki kekebalan tubuh yang baik, saluran empedu janin atau bayi baru lahir tampaknya rentan terhadap CMV.³⁷

Pada penelitian ini didapatkan juga 1 (2,1%) pasien kolestasis intrahepatik akibat infeksi saluran kemih (ISK). Kolestasis intrahepatik dapat juga disebabkan oleh ISK. Infeksi ini umumnya terjadi antara usia 2 minggu sampai 8 minggu.³⁰ Pada penelitian ini, pasien datang dengan gejala kolestasis ke rumah sakit saat usia 6 minggu. Kolestasis hepatoselular akan terjadi karena adanya infeksi yang mengaktifasi sitokin proinflamasi yang menyebabkan peradangan dan mengganggu dari fungsi hepatosit.³⁰

Pada penelitian ini, kasus kolestasis ekstrahepatik terbanyak adalah stenosis bilier sebanyak 14 (29,8%) pasien, diikuti atresia bilier sebanyak 11 (23,4%) pasien, kista koledokus 3 (6,4%), dan kolelitiasis sebanyak 2 (4,3%). Penyebab terjadinya stenosis bilier sampai saat ini masih belum diketahui. Namun, studi sebelumnya menganalisis dilatasi bilier dapat terjadi berhubungan dengan komplikasi dari penyakit bilier intrahepatik.⁶² Penyebab terbanyak kedua pada kasus kolestasis ekstrahepatik, yaitu atresia bilier sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti, namun beberapa teori menghubungkan atresia bilier dapat terjadi karena adanya genetik yang berkontribusi membentuk dismorfogenesis duktus bilier, infeksi virus, toksin, terjadinya inflamasi kronik, atau adanya penyakit autoimun yang membuat terjadinya lesi pada duktus bilier.⁹

Pada penelitian ini, kasus kista koledokus terjadi pada 3 (6,4%) pasien. Pasien kista koledokus mayoritas terjadi sebelum pada usia 10 tahun.⁴ Pada penelitian ini, 3 pasien kista koledokus terjadi pada usia 9 bulan, 2 tahun, dan 6 tahun. Penyebab pasti terjadinya kista koledokus masih belum jelas.⁶³ Namun, pada tinjauan literatur menyebutkan bahwa kasus kista koledokus terjadi lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki, dimana ini mungkin dapat dihubungkan dengan adanya kelainan pada kromosom seks.⁶⁴ Pada penelitian ini, kasus kista koledokus terdiri dari 2 pasien perempuan dan 1 pasien laki-laki.

Kasus kolelitiasis pada penelitian ini terdapat pada 2 (4,3%) pasien. Kolelitiasis pada anak merupakan kasus yang jarang terjadi. Pada banyak anak, adanya batu empedu dapat terjadi asimtomatis atau tanpa hadirnya gejala.²⁷ Penyebab kolelitiasis dapat dihubungkan dengan beberapa kondisi, tetapi pada usia kelahiran sampai usia 11 tahun sering dihubungkan dengan beberapa kejadian, seperti pemberian nutrisi parenteral yang berkepanjangan, adanya riwayat operasi abdomen, penyakit hemolitik, dan penyakit hepatobilier lain.⁴ Pada penelitian ini, dari dua pasien kolelitiasis terjadi pada usia 4 dan 5 tahun.

Kasus PNAC (Parenteral Nutrition Associated-Cholestasis), Sindrom Alagille, dan defisiensi Alfa-1-Antitripsin tidak ditemukan dalam penelitian ini. Berdasarkan tinjauan literatur Feldman dan Sokol tahun 2013, kasus PNAC hanya ditemukan pada sekitar 1.300 bayi dan meningkat 14% kejadiannya setelah mendapatkan nutrisi parenteral lebih dari 14 hari.³² Sindrom Alagille yang disebutkan dalam literatur Purnawati tahun 2000, di negara maju menjadi penyebab terbanyak kedua kolestasis, sedangkan dalam laporan kasus selama 3 tahun hanya ada lima kasus.⁶⁵ Tinjauan literatur Khairun tahun 2017 menyatakan kasus defisiensi Alfa-1-Antitripsin jika dibandingkan dengan negara lain seperti Amerika Serikat, angka kejadiannya masih sangat sedikit di Indonesia.⁶⁶

Distribusi Frekuensi Pasien Kolestasis Anak Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin**Jenis Kelamin**

Pada penelitian ini, kasus kolestasis ekstrahepatik lebih banyak dialami oleh jenis kelamin laki-laki, yaitu sebanyak 16 (53,3%) dari 30 pasien kolestasis ekstrahepatik. Keadaan ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Putra tahun 2019 di RSUP Sanglah Denpasar yang menunjukkan jenis kelamin laki-laki menjadi terbanyak pada kolestasis ekstrahepatik (52,1%).¹⁴ Pada kasus kolestasis intrahepatik dalam penelitian ini didapatkan jenis kelamin perempuan (58,8%) lebih banyak dibandingkan jenis kelamin laki-laki. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hoerning *et al* tahun 2014 di Jerman mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana pasien kolestasis intrahepatik lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan (57,5%).⁵⁶

Pada karakteristik data dasar, perbedaan antara jumlah jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kasus kolestasis ekstrahepatik dan/atau kolestasis intrahepatik, masih belum ada pembahasan yang spesifik tinjauan literatur mengenai hal tersebut.¹³

Usia

Dari 50 kasus kolestasis anak didapatkan pasien kolestasis paling banyak di usia 0-4 tahun, baik kolestasis ekstrahepatik (93,3%) maupun kolestasis intrahepatik (100%). Hasil penelitian ini relatif sama dengan penelitian Kusumawati *et al* tahun 2012 di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012 yang mendapatkan sebagian besar kasus kolestasis berusia 0-2 tahun (66%).⁴⁰ Penelitian Putra tahun 2019 di RSUP Sanglah Denpasar juga menemukan 58 (56,8%) pasien dari 102 pasien kolestasis, pasien datang ke rumah sakit pada usia ≤ 3 bulan.¹⁴ Kolestasis harus dicurigai apabila ikterus tidak menghilang setelah minggu kedua sejak kelahiran.¹¹ Pada saat setelah lahir, ada imaturitas yang terjadi pada metabolisme asam empedu dalam siklus enterohepatik yang mengakibatkan terjadinya keadaan ikterus fisiologis.³⁷ Hal ini dapat berlangsung setidaknya selama setengah tahun pertama kehidupan dan selama periode ini ada peningkatan kerentanan untuk terjadinya kolestasis.³⁷

Pada evaluasi lebih lanjut, sekitar 70-80% pasien kolestasis mengarah ke diagnosis atresia bilier dan hepatitis neonatal idiopatik.⁷ Beberapa penelitian kohort telah melaporkan bahwa bayi yang dirawat dengan pembedahan untuk atresia bilier sebelum usia 3 bulan telah meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan hingga usia 15 tahun.⁶ Usia yang dijadikan patokan sebagai upaya dilakukannya *screening* pada atresia bilier adalah pada usia neonatal, yaitu 0-28 hari agar segera dapat dilakukan operasi kurang dari 30-45 hari untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik.¹⁹ Penyebab terbanyak selanjutnya berdasarkan tinjauan literatur Fischler tahun 2014 adalah hepatitis akibat virus pada saat usia neonatal. Hal ini disebabkan oleh imunitas pada saat usia neonatal masih sangat rentan terhadap beberapa infeksi virus, contohnya infeksi CMV.³⁷

Distribusi Frekuensi Manifestasi Klinis Pasien Kolestasis Anak**Ikterus**

Pada penelitian ini didapatkan manifestasi klinis ikterus didapatkan pada seluruh pasien kolestasis ekstrahepatik (100%) dan kolestasis intrahepatik (100%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Prasetyo tahun 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapatkan keluhan ikterus juga didapatkan pada semua pasien kolestasis ekstrahepatik dan kolestasis intrahepatik.¹⁰ Penelitian Lee dan Chai tahun 2010 di Singapura juga mendapatkan hasil yang sama, yaitu keluhan ikterus ditemukan pada setiap pasien kolestasis ekstrahepatik maupun kolestasis intrahepatik.¹⁹ Berdasarkan buku Ikatan Dokter Anak Indonesia tahun 2013, pendekatan diagnosis kolestasis perlu dilakukan apabila bayi berusia lebih dari 2 minggu masih tampak kuning dengan cara memeriksa kadar bilirubin total dan bilirubin direk.² Manifestasi klinis biokimia dari kebanyakan kasus kolestasis adalah peningkatan serum bilirubin direk yang merupakan tanda penurunan patologi dalam pembentukan atau aliran empedu.³⁸ Kondisi

deposisi bilirubin di jaringan disebabkan oleh kondisi hiperbilirubinemia direk pada pasien yang dapat dilihat adanya ikterus atau kuning di sklera, kulit, atau mukosa pasien.⁴²

Urin Seperti Air Teh

Pada penelitian ini, urin seperti air teh didapatkan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 21 (70,0%) pasien berbanding dengan 8 (47,1%) pasien. Hasil penelitian ini relatif sesuai dengan penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUP Dr. Saiful Anwar Malang yang mendapatkan urin seperti air teh lebih banyak ditemukan pada pasien kolestasis ekstrahepatik, yaitu sebanyak 5 (62,5%) pasien.¹³ Hasil penelitian Prasetyo tahun 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung juga mendapatkan hasil yang sama yaitu, urin seperti air teh lebih banyak ditemukan pada pasien kolestasis ekstrahepatik daripada pasien kolestasis intrahepatik.¹⁰ Urin seperti air teh dapat tidak ditemukan pada semua pasien kolestasis, baik ekstrahepatik, maupun pasien kolestasis intrahepatik. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh produksi urin yang lebih banyak sehingga manifestasi urin seperti air teh tidak jelas adanya.⁶⁷ Kolestasis ekstrahepatik dapat mengakibatkan obstruksi fungsional dari seluruh sistem empedu.⁴⁷ Urin dapat menjadi gelap pada kolestasis ekstrahepatik karena adanya bilirubin direk yang diekskresikan ke urin yang disebabkan oleh adanya obstruksi traktus bilier sehingga menyebabkan terganggunya aliran empedu.⁷

Feses Dempul

Pada penelitian ini, feses dempul lebih banyak dijumpai pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 25 (83,3%) pasien berbanding dengan 13 (76,5%) pasien. Hasil penelitian ini relatif sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Putra tahun 2019 di RSUP Sanglah Denpasar yang mendapatkan feses dempul lebih sering ditemukan pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 13 (56,5%) berbanding dengan 4 (5,5%) pasien.¹⁴ Penelitian oleh Wibowo tahun 2012 di RSUP Dr. Saiful Anwar Malang juga mendapatkan hasil yang relatif sama, dimana pasien kolestasis ekstrahepatik (75,0%) lebih sering ditemukan dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik.¹³ Sumbatan aliran empedu menuju lumen usus yang membuat tidak terjadinya pewarnaan kuning pada feses merupakan patofisiologi yang membuktikan fakta bahwa feses dempul lebih sering terjadi kolestasis ekstrahepatik.¹³

Hematemesis Melena

Pada penelitian ini, hematemesis melena lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik ditemukan pada 3 (10,0%) pasien dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik yang ditemukan pada 1 (5,9%) pasien. Pasien obstuktif traktus bilier biasanya dapat terjadi gangguan pembekuan darah. Kelainan yang paling sering diamati adalah pemanjangan waktu protrombin. Masalah ini adalah hasil dari terjadinya gangguan penyerapan vitamin K akibat kurangnya empedu di usus. Penurunan kadar empedu di usus halus dapat mengakibatkan berkurangnya penyerapan vitamin larut lemak dan lemak lainnya.⁴¹ Perdarahan gastro-intestinal ini merupakan salah satu akibat dari komplikasi kolestasis ekstrahepatik. Pada keadaan lanjut dapat menyebabkan terjadinya sirosis bilier yang kemudian menyebabkan hipertensi portal. Hipertensi portal yang memiliki tekanan di atas 12 mmHg akan disertai perdarahan gastro-intestinal.⁷

Venektasi Abdomen

Venektasi abdomen dalam penelitian ini didapatkan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 7 (23,3%) berbanding dengan 1 (5,9%). Hasil penelitian ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan Prasetyo tahun 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapatkan venektasi abdomen sedikit lebih banyak dijumpai pada pasien kolestasis intrahepatik (9,8%) dibandingkan pasien kolestasis ekstrahepatik (9,0%), tetapi tidak ada perbedaan bermakna dalam penelitian tersebut.¹⁰ Kolestasis ekstrahepatik dapat menyebabkan kerusakan progresif

saluran empedu yang kemudian dapat menyebabkan sirosis hati.² Hipertensi portal dapat terjadi akibat dari kejadian sirosis.⁷ Salah satu tanda klinis hipertensi portal yang dapat didapatkan pada penderita kerusakan hati kronis adalah venektasi abdomen.⁴⁰

Hepatomegali

Pada penelitian ini, manifestasi klinis hepatomegali didapatkan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu sebanyak 17 (56,7%) berbanding dengan 8 (47,1%) pasien. Penelitian Urganci tahun 2012 di Turki mendapatkan hasil yang sesuai, dimana hepatomegali lebih banyak ditemukan pada pasien kolestasi ekstrahepatik, yaitu dengan persentase 100% pasien berbanding dengan 78,5% pasien.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Lee dan Chai tahun 2010 di Singapura mendapatkan hasil yang relatif sesuai, dimana pasien kolestasis ekstrahepatik lebih sering dijumpai manifestasi hepatomegali dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu dengan persentase 100% pasien berbanding dengan 94% pasien.¹⁹ Kerusakan sel hati pada kolestasis ekstrahepatik sudah terjadi sejak awal kelahiran sehingga derajat kerusakan sel-sel hati relatif lebih tinggi pada kolestasis ekstrahepatik.¹³ Peningkatan dari inflamasi sel hati karena kolestasis yang berkepanjangan dapat menyebabkan timbulnya hepatomegali.³²

Splenomegali

Pada penelitian ini, kolestasis intrahepatik memiliki splenomegali lebih sering dibandingkan dengan pasien kolestasis ekstrahepatik, yaitu dengan persentase 35,3% pasien berbanding dengan 26,7% pasien. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo tahun 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapatkan pasien kolestasis intrahepatik (32,7%) lebih sering dijumpai manifestasi klinis splenomegali dibandingkan pasien kolestasis ekstrahepatik (27,2%).¹⁰ Penelitian Lee dan Chai tahun 2010 di Singapura juga mendapatkan hasil yang relatif sama, yaitu splenomegali lebih sering dijumpai pada pasien kolestasis intrahepatik (52,0%) dibandingkan dengan pasien kolestasis ekstrahepatik (51,0%).¹⁹ Infeksi TORCH atau CMV dapat mengarahkan penyebab terjadi adanya splenomegali.^{2,68} Selama infeksi akut atau kronis karena virus, limpa yang merupakan organ terbesar dari jaringan limfatik melakukan pembersihan antigen dan produksi antibodi virus tersebut. Hal tersebut dicapai dengan penambahan jumlah sel retikuloendotelial yang terkandung dalam limpa, peningkatan fungsi imunitas, dan disertai terjadinya splenomegali.⁶⁸ Kolestasis intrahepatik yang berjalan kronis juga dapat menyebabkan terjadinya hipertensi portal.³³ Hipertensi portal pada pasien dapat menyebabkan meningkatnya aliran darah pada vena lien sehingga membuat terjadinya splenomegali.⁶⁹

Asites

Pada penelitian ini, kolestasis ekstrahepatik didapatkan lebih sering dijumpainya asites dibandingkan pada pasien kolestasis intrahepatik, yaitu dengan persentase 43,3% pasien berbanding dengan 17,6% pasien. Hal ini relatif sama dengan penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUP Dr. Saiful Anwar Malang yang mendapatkan asites lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik (25,0%) dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik (9,8%).¹³ Penelitian Prasetyo tahun 2016 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung juga mendapatkan hasil yang relatif sama, dimana asites didapatkan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik (18,1%) dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik (3,2%).¹⁰ Kolestasis ekstrahepatik dalam 3 bulan telah dapat menyebabkan terjadinya sirosis.² Sirosis hati dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi portal yang dapat menimbulkan gejala klinis asites akibat adanya dekompensasi hati.⁴⁶ Tingginya tekanan portal yang disertai dengan kadar albumin yang rendah dan retensi natrium mengakibatkan terjadinya asites.⁶⁹

Gambaran Hasil Pemeriksaan Fungsi Hati Pasien Kolestasis Anak ALP (Alkaline phosphatase)

Penelitian yang dilakukan pada pasien kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018 – 2021 didapatkan bahwa pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai rata-rata kadar ALP lebih tinggi daripada pasien kolestasis intrahepatik, dimana pada pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai rata-rata kadar ALP sebesar 570,7 U/L dan pada pasien kolestasis intrahepatik memiliki nilai rata-rata kadar ALP sebesar 540,8 U/L. Angka ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Putra tahun 2019 di RSUP Sanglah Denpasar yang mendapatkan nilai rata-rata kadar ALP pasien kolestasis ekstrahepatik lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 409,1 U/L berbanding dengan 340,5 U/L.¹⁴ Selain itu, penelitian oleh Wibowo tahun 2012 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang juga mendapatkan nilai rata-rata kadar ALP lebih tinggi pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 384,7 U/L berbanding dengan 381,7 U/L.¹³

Lokasi utama pengeluaran ALP ada pada membran kanalikuli sel hati.⁵² Pada kasus kolestasis ekstrahepatik, peningkatan ALP terjadi karena adanya oklusi atau obstruksi dari sistem bilier yang menyebabkan ALP tidak bisadiekskresikan.⁷ Berbeda dengan kasus kolestasis intrahepatik, kadar ALP hanya terjadi sedikit peningkatan dikarenakan adanya nekrosis hepatosit.⁵² Oleh karena itu, peningkatan ALP biasanya menunjukkan adanya penyakit hati obstruktif.⁵²

GGT (Gamma-glutamyl transferase)

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rata-rata kadar GGT pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik, dimana pada pasien kolestasis intrahepatik memiliki nilai rata-rata kadar GGT sebesar 318,5 U/L dan pada pasien kolestasis intrahepatik memiliki nilai rata-rata kadar GGT sebesar 248,6 U/L. Pada penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang mendapatkan bahwa nilai rata-rata kadar GGT lebih tinggi pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 252,6 U/L berbanding dengan 246,1 U/L.¹³ Hasil penelitian ini juga tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Prasetyo tahun 2016 di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapatkan bahwa nilai rata-rata kadar GGT lebih tinggi pada pasien kolestasis ekstrahepatik dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 445,8 U/L berbanding dengan 251,4 U/L.¹⁰

GGT dapat ditemukan di dalam epitel duktus bilier dan juga di dalam hepatosit.⁵² Pada umumnya, penyebab utama peningkatan kadar GGT adalah pada kasus kolestasis yang disebabkan oleh obstruksi ekstrahepatik atau yang melibatkan duktus biliaris intrahepatik seperti pada atresia bilier.⁶⁷ Pada kolestasis intrahepatik, kadar GGT hanya terjadi sedikit peningkatan karena adanya nekrosis hepatosit yang disebabkan oleh penurunan aliran empedu.⁵²

SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase)

Pada penelitian ini, nilai rata-rata kadar SGPT pasien kolestasis ekstrahepatik memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan nilai rata-rata kadar SGPT pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 183,6 U/L berbanding dengan 101,8 U/L. Hal ini relatif sama dengan penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang mendapatkan nilai rata-rata kadar SGPT pasien kolestasis ekstrahepatik juga lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 242,1 U/L berbanding dengan 86,1 U/L.¹³ Selain itu, pada penelitian oleh Putra tahun 2019 di RSUP Sanglah Denpasar juga mendapatkan hal yang sama bahwa nilai rata-rata kadar SGPT pasien kolestasis ekstrahepatik lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 86,4 U/L berbanding dengan 46,1 U/L.¹⁴

Enzim sitosol yang sebagian besar ditemukan di hati adalah SGPT. Keluarnya SGPT ke dalam sirkulasi akan dipicu oleh kerusakan sel hati. Pada penelitian ini, pasien kolestasis intrahepatik lebih banyak datang karena infeksi sehingga dapat menjelaskan sel-sel hati yang

rusak memiliki derajat lebih rendah dibandingkan dengan pasien kolestasis ekstrahepatik, dimana kerusakan sel hati sudah terjadi sejak awal kelahiran, seperti pada kasus atresia bilier.¹³

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*)

Pada penelitian ini didapatkan nilai rata-rata kadar SGOT pasien kolestasis ekstrahepatik lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik yaitu, 375,4 U/L berbanding dengan 195,4 U/L. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang mendapatkan nilai rata-rata kadar SGOT pasien kolestasis ekstrahepatik lebih tinggi dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 323,2 U/L berbanding dengan 151,6 U/L.¹³ Pada penelitian Putra tahun 2019 juga mendapat hasil yang tidak berbeda jauh, dimana pada penelitian tersebut didapatkan nilai rata-rata kadar SGOT pasien kolestasis ekstrahepatik lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik, yaitu 184,7 U/L berbanding dengan 170,1 U/L.¹⁴

Fungsi hati umumnya dapat diukur dengan cara memeriksa aktivitas enzim serum, salah satunya yaitu SGOT. SGOT merupakan enzim yang berada di sel hati dan organ lain bahkan dalam kondisi normal. Pengeluaran SGOT ke dalam darah terjadi ketika sel hati mengalami kerusakan. Peningkatan jumlah besar kadar SGOT di dalam serum dapat terjadi karena adanya nekrosis jaringan yang luas.⁷⁰ Kadar SGOT akan semakin meningkat pada penyakit hati kronik, seperti pada kolestasis ekstrahepatik, dimana sudah terjadi kerusakan sel hati sejak saat awal kelahiran.^{13,70}

Distribusi Frekuensi Pemeriksaan Penunjang Lainnya Pasien Kolestasis Anak

USG Abdomen 2 Fase

Pada penelitian ini, USG abdomen 2 fase dilakukan pada kebanyakan kasus kolestasis, yaitu pada 76,7% pasien kolestasis ekstrahepatik dan 88,2% kolestasis intrahepatik. Penelitian Wibowo tahun 2012 di RSUP Dr. Saiful Anwar Malang melakukan USG abdomen 2 fase pada seluruh pasien kolestasis (100%).¹³ Hasil penelitian Poddar *et al* tahun 2009 di India juga melakukan pemeriksaan USG abdomen 2 fase pada 100% pasien kolestasis, baik pasien kolestasis ekstrahepatik maupun kolestasis intrahepatik.⁷¹ USG abdomen adalah pemeriksaan yang relatif murah, mudah dilakukan, dan biasanya tanpa harus melakukan sedasi pada pasien.⁵² Pemeriksaan USG abdomen 2 fase memiliki sensitivitas 71% dan spesifitas 82%.⁷¹ Dalam menentukan ada tidaknya sumbatan ekstrahepatik dan mengelompokkan pasien kolestasis ekstrahepatik atau ekstrahepatik dipergunakan hasil dari pemeriksaan USG.¹³ Namun, pemeriksaan USG memiliki keterbatasan yang sangat bergantung pada keahlian pemeriksa.¹³

CT Scan Abdomen

Pemeriksaan CT (*Computed Tomography*) scan abdomen pada penelitian dilakukan pada 43,3% pasien kolestasis ekstrahepatik dan 41,2% pasien kolestasis intrahepatik. CT Scan abdomen digunakan untuk mengidentifikasi adanya penyebab kelainan anatomi pada kolestasis obstruktif.⁴⁷ CT Scan yang dilakukan pada hati dapat juga mendeteksi adanya deposit glikogen, besi, dan lipid dalam parenkim hati dan dapat menggambarkan dan mengkarakterisasi massa hati dengan jelas.⁵² Pemeriksaan CT Scan abdomen lebih dianjurkan daripada pemeriksaan ultrasonografi karena pada pemeriksaannya tidak terganggu oleh adanya gas di usus, meskipun CT Scan memiliki biaya yang lebih mahal dan secara teknis lebih sulit pada bayi dan membuat pasien terpapar radiasi pengion.^{52,53}

Kultur Urin

Pada penelitian ini, pemeriksaan kultur urin dilakukan lebih banyak pada pasien kolestasis intrahepatik (30,0%) dibandingkan pasien kolestasis ekstrahepatik (29,4%). Pada penelitian ini didapatkan pasien dengan kultur urin positif terdapat pada 1 orang pasien ISK akibat *Klebsiella pneumoniae*. Pada penelitian Oswari tahun 2005 di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan pemeriksaan kultur urin dilakukan pada 50% pasien kolestasis intrahepatik.³⁰ Hasil penelitian Poddar *et al* tahun 2009 di India mendapatkan kultur

bakteri urin dilakukan pada 30,3% pasien kolestasis intrahepatik, dimana penyebab terbanyak adalah ISK karena *Klebsiella pneumoniae*.⁷¹ Infeksi saluran kemih dapat disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* yang merupakan salah satu jenis bakteri patogen oportunistik gram negatif, bahkan 10% meningkatkan risiko kematian pada manusia.⁷² Penelitian Karyana tahun 2012 di RSUP Sanglah Denpasar mendapatkan kultur bakteri dilakukan pada 38,8% pasien kolestasis intrahepatik yang dicurigai akibat sepsis.¹⁸ Kultur bakteri urin dilakukan bila ada kecurigaan infeksi berat.¹⁵ Bila ditemukan bakteriuria bermakna, yaitu lebih dari 100.000 cfu/mL urin, maka pasien dapat ditegakkan sebagai diagnosis ISK.³⁰ Kolestasis intrahepatik dapat disebabkan oleh ISK karena terjadi inflamasi yang disebabkan oleh bakteri yang mengaktifasi sitokin proinflamasi. Inhibitor yang potensial atau sitokin proinflamasi untuk ekspresi gen transporter hepatobilier akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi transport empedu dan menyebabkan terjadinya hiperbilirubinemia terkonjugasi atau kolestasis.³⁰

Biopsi Hati

Pada penelitian ini, pemeriksaan biopsi hati dilakukan pada 23,3% pasien kolestasis ekstrahepatik dan 5,9% pasien kolestasis intrahepatik. Hasil penelitian Fischler tahun 2001 di Swedia relatif mendapatkan hasil yang sama, dimana biopsi hati dilakukan lebih banyak pada pasien dengan kolestasis ekstrahepatik (100%) dibandingkan dengan pasien kolestasis intrahepatik (78,1%).⁷³ Penelitian Poddar *et al* tahun 2009 di India mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana biopsi hati dilakukan lebih banyak pada pasien kolestasis ekstrahepatik (100%) dibandingkan pasien kolestasis intrahepatik (51,5%).⁷¹ Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang dianjurkan oleh *Guidelines* NASPGHAN pada semua bayi tidak dapat didiagnosis penyebab kolestasisnya. Jika sampel biopsi hati adekuat, yaitu mengandung 5-7 daerah portal, maka pemeriksaan biopsi hati memiliki nilai akurasi diagnostik 95%.² Penegakan diagnosis atresia bilier secara dini dapat menghindari dilakukannya pemeriksaan laparotomi. Tinjauan literatur sebelumnya melaporkan sensitivitas dan spesifitas biopsi hati dalam mendiagnosis atresia Ductus Biliaris adalah 99% dan 82-98%.³

Serologi Virus

Pada penelitian ini, pemeriksaan serologi dilakukan pada 52,9% pasien kolestasis intrahepatik dan 23,3% pasien kolestasis ekstrahepatik. Pemeriksaan autoantibodi serologi dapat digunakan untuk mendiagnosis dan melihat kadar IgG pada pasien kolestasis akibat infeksi virus. Pada tinjauan literatur Khalaf tahun 2016 menyebutkan bahwa penyebab kolestasis yang sering ditemukan adalah infeksi virus.⁴ Pada penelitian ini infeksi CMV menjadi penyebab tersering pasien kolestasis intrahepatik (37,2%). Tinjauan literatur Fawaz *et al* tahun 2017 juga menyebutkan bahwa infeksi CMV menjadi penyebab paling umum pada kasus infeksi kongenital, dengan perkiraan 1-2% kasus kelahiran hidup.⁹ Infeksi toksoplasma, rubella, cytomegalovirus, dan herpes (TORCH) perlu dideteksi dengan pemeriksaan serologis. Pada kasus dengan infeksi virus harus dilakukan pemeriksaan kadar serum antibodi IgM (*Immunoglobulin M*) dan IgG (*Immunoglobulin G*).⁵² Pemeriksaan antibodi IgM dan IgG dapat memonitor kadarnya secara berkala, tetapi memiliki *value* yang terbatas dan mungkin juga memiliki hasil yang kurang sensitif.⁹

MRCP (Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography)

Pada penelitian ini, pemeriksaan MRCP (*Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography*) dilakukan pada 23,5% pasien kolestasis intrahepatik dan 13,3% pasien kolestasis ekstrahepatik. Pemeriksaan MRCP dilakukan untuk menentukan ada tidaknya sumbatan ekstrahepatik dan merupakan pemeriksaan non-invasif/non-surgikal.¹³ MRCP digunakan untuk mendapatkan gambaran duktus bilier dan melihat adanya striktur dan atau dilatasi pada sistem bilier pasien.⁴ Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan MRCP secara berturut-turut, yaitu 86-100% dan 97-94%.¹⁷ Namun, fakta hingga saat ini biaya MRCP masih menjadi kendala bagi sebagian besar pasien.¹³

MRI (Magnetic Resonance Imaging)

Pada penelitian ini, pemeriksaan MRI dilakukan pada 13,3% pasien kolestasis ekstrahepatik dan 11,8% pasien kolestasis intrahepatik. Pada penelitian ini juga didapatkan stenosis bilier menjadi penyebab terbanyak, yaitu pada 14 (29,8%) pasien kolestasis dan termasuk dari pembagian kolestasis ekstrahepatik. MRI merupakan teknik pemeriksaan yang dipilih dalam mendiagnosis stenosis bilier karena pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi lokasi dan mengetahui ukuran pada traktus bilier pasien.²⁶ Namun, MRI memiliki sensitivitas yang rendah dalam membedakan atau menentukan keganasan dari stenosis atau striktur bilier yang terjadi.²⁶

Laparatomi

Pada penelitian ini, pemeriksaan laparatomi hanya dilakukan pada pasien kolestasis ekstrahepatik, yaitu pada 5 (16,7%) pasien kolestasis ekstrahepatik. Penelitian Poddar *et al* tahun 2009 di India mendapatkan hasil yang relatif sama, dimana laparatomi dilakukan pada semua pasien kolestasis ekstrahepatik, sedangkan kasus kolestasis intrahepatik hanya pada 9 (13,6%) pasien.⁷¹ Hasil penelitian Fischler *et al* tahun 2001 mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana laparatomi dilakukan pada seluruh pasien kolestasis ekstrahepatik, sedangkan kolestasis intrahepatik hanya pada 50,5% pasien.⁷³ Pemeriksaan laparatomi dan kolangiografi intraoperatif adalah standar emas dalam menegakkan diagnosis atresia bilier.³⁴ Kolestasis hebat dapat terjadi pada pasien atresia bilier dan dapat berkembang menjadi sirosis bilier.⁷ Sirosis yang terjadi pada atresia bilier dapat menimbulkan gagal hati dan kemarian bila tidak diterapi. Kecepatan dilakukannya operasi Kasai akan mempengaruhi keberhasilan penanganan pasien atresia bilier.² Usia bayi yang baik untuk dilakukan operasi Kasai adalah saat berusia kurang dari 8 minggu.⁷

a) Distribusi Frekuensi Outcome Pasien Kolestasis Anak

Pada penelitian ini, mayoritas pasien kolestasis, baik kolestasis ekstrahepatik, maupun kolestasis intrahepatik *survive* terhadap perjalanan penyakit kolestasis. Kasus pasien meninggal lebih banyak ditemukan pada kasus kolestasis ekstrahepatik sebanyak 3 (10,0%) pasien, sedangkan kasus kolestasis intrahepatik sebanyak 1 (5,9%) pasien. Penelitian Hoerning *et al* tahun 2014 di Jerman mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana kasus meninggal lebih banyak ditemukan pada kasus kolestasis ekstrahepatik sebesar 12% pasien, sedangkan kasus kolestasis intrahepatik sebesar 4%.⁵⁶

Dari 3 pasien kolestasis ekstrahepatik yang meninggal, penyebab di antaranya, yaitu 2 pasien disebabkan oleh atresia bilier dan 1 pasien karena kista koledokus. Pasien atresia bilier tersebut keduanya didapatkan adanya sirosis bilier pada temuan pemeriksaan kolangiografi intraoperatif. Dari kedua pasien tersebut, 1 pasien atresia bilier baru dilakukan operasi pada usia 5 bulan 10 hari dan 1 pasien atresia bilier lainnya tidak dilakukan operasi Kasai karena alasan biaya. Proses inflamasi yang berkepanjangan pada atresia bilier menyebabkan kerusakan progresif pada duktus bilier ekstrahepatik sehingga terjadi hambatan aliran empedu.⁷ Proses fibrosis dan sirosis hati merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada kolestasis ekstrahepatik terutama pasien atresia bilier yang dalam waktu 3 bulan dapat menimbulkan gagal hati dan kematian akibat sirosis hati bila tidak diterapi.^{2,7} Pasien atresia bilier sangat penting untuk dilakukan deteksi dini karena keberhasilan pembedahan Kasai akan menurun apabila dilakukan setelah usia 8 minggu. Usia pasien saat dioperasi sangat menentukan keberhasilan operasi pasien, yaitu bila operasi dilakukan sebelum usia 8 minggu, keberhasilan mengalirkan empedu lebih 80%, sedangkan bila sesudah usia tersebut hasilnya kurang dari 20%.⁴⁸

PENUTUP

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian terhadap pasien kolestasis anak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2021, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Etiologi terbanyak pada pasien kolestasis adalah kolestasis intrahepatik karena infeksi CMV
2. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak pada kasus kolestasis ekstrahepatik, sedangkan jenis kelamin perempuan lebih banyak pada kolestasis intrahepatik. Kelompok usia pasien kolestasis paling banyak pada kelompok usia 0-4 tahun.
3. Manifestasi klinis ikterus ditemukan pada seluruh pasien kolestasis anak. Urin seperti air teh, feses dempul, hematemesis melena, venektasi abdomen, hepatomegali, dan asites lebih banyak ditemukan pada kolestasis ekstrahepatik.
4. Gambaran rata-rata hasil fungsi hati, yaitu ALP, GGT, SGPT, dan SGOT pasien kolestasis anak lebih tinggi pada kasus kolestasis ekstrahepatik dibandingkan kolestasis intrahepatik.
5. Pemeriksaan penunjang lainnya pada pasien kolestasis anak paling banyak adalah USG abdomen 2 fase, diikuti *CT scan* abdomen dan serologi.
6. Kasus pasien meninggal terbanyak adalah pasien kolestasis ekstrahepatik karena atresia bilier.

Saran

1. Pentingnya tenaga kesehatan untuk mendeteksi secara dini dan komprehensif kejadian kolestasis anak sehingga dapat mencegah komplikasi yang dapat terjadi.
2. Masyarakat lebih memperhatikan dan mengenali secara dini manifestasi klinis kolestasis anak agar dapat mendapat tatalaksana secepat mungkin.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan antara profil pasien kolestasis ekstrahepatik dan kolestasis intrahepatik pada anak dengan populasi yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen H, Wu S, Hsu S, Liou B, Chen H, Chang M. Jaundice revisited : recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. 2018;8(1):1-13.
2. Hanifah osuari. Pendekatan diagnosis kolestasis pada bayi. In: Trihono PP, Djer MM, Sjakti HA, Hendarto TW, Prawitasari T, eds. *Best Practices in Pediatrics*. Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta; 2013:108-113.
3. Bhatia V, Bavdekar A, Matthai J, Waikar Y, Sibal A. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter of Indian academy of pediatrics. *Indian Pediatr*. 2014;51(3):203-210.
3. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the Neonatal and Infancy Periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(1):1-11.
5. Urganci N, Cetinkaya F, Kalyoncu D, Çakir EP, Yilmaz B. Infants with Cholestasis: Diagnosis, Management and Outcome. *Marmara Med J*. 2012;25(2):83-86.
6. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early Diagnosis of Neonatal Cholestatic Jaundice. *Can Fam Physician*. 2009;55:1183.
7. Mawardi M, Warouw SM, Salendu PM. Kolestasis Ekstrahepatik et Causa Atresia Bilier pada Seorang Bayi. *J Biomedik*. 2011;3(2):123-128.
8. Karpen SJ, Ph D. Pediatric Cholestasis : Epidemiology , Genetics , Diagnosis , and Current Management. *Am Assoc Study Liver Dis*. 2020;15(3):115-119.
9. Hadzic N, Mclin A, Molleston JP, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American. *JPGN*. 2017;64(1):154-168.

10. Prasetyo D, Ermaya YS, Martiza I. Perbedaan Manifestasi Klinis dan Laboratorium Kolestasis Intrahepatal dengan Ekstrahepatal pada Bayi. *MKB*. 2015;48(38):45-50.
11. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of Neonatal Cholestasis. *Ann Nestle*. Published online 2008:109-120.
12. Weng S, Lee H, Yeung C. Choledochal cyst as An Important Risk Factor for Pediatric Gallstones in Low-Incidence Populations : A Single-Center Review. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(6):598-605.
13. Wibowo SBSN. Karakteristik Klinik dan Laboratorik Kolestasis Intrahepatal dan Ekstrahepatal di Bangsal Perawatan Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Media Med Indones*. 2012;46(2):108-113.
13. Putra PPAWK, Putra IS, Hartawan INB. Perbedaan Manifestasi Klinis dan Laboratorium Kolestasis Intrahepatal dengan Ekstrahepatal pada Bayi di RSUP Sanglah Denpasar periode Januari 2015 - Desember 2018. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3):520-523.
15. Oswari FLH. Kolestasis. In: Chris Tanto; Frans Liwang; Sonia Hanifati; Eka Adip Pradipta, ed. *Kapita Selekta Kedokteran*. forth edit. Media Aesculapius; 2014:65-66.
16. Sjamsul A. Deteksi Dini Kolestasis Neonatal. In: *Divisi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/ RSUD Dr Soetomo*. Vol 53. ; 2004:160.
17. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr*. 2018;12:1-6.
18. I Putu Gede Karyana, I GN Sanjaya Putra NPVKY. Kolestasis pada sepsis neonatorum di RSUP Sanglah, Denpasar. *Sari Pediatr*. 2012;14(4):211-217.
19. Lee WS, Chai PF. Clinical Features Differentiating Biliary Atresia from Other Causes of Neonatal Cholestasis. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(11):648-653.
20. Dina. *Laporan Kasus Jaundice Ec Kolestasis*.; 2019. <https://pdfcoffee.com/kolestasis-5-pdf-free.html>
21. Asai, Akihiro. Miethke, Alexander. A J. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *HHS Public Access*. 2015;12(6):342-352.
22. Schwarz SM. Pediatric Biliary Atresia. *Medscape*. Published online 2021:1-3.
23. Sokol RJ, Mac C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: Current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):4-21.
23. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS. Penyakit Batu Empedu. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. sixht. ; 2009:1825-1829.
25. Prasetyo D. Update Diagnostik Tatalaksana Ikterik pada Bayi. In: ; 2015.
26. Del G, Blanco V, Mossa M, et al. Tips and Tricks for The Diagnosis and Management of Biliary Stenosis-State of The Art Review. *WJGE*. 2021;13(10):473-490.
27. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):621-639.
28. Andrianov MG, Azzam RK. Cholestasis in Infancy. *Pediatr Ann*. 2016;45(12):414-419.
29. Rina RM, Oswari H, Amalia P. Ursodeoxycholic Acid in Neonatal Sepsis-associated Cholestasis. *Paediatr Indones*. 2014;54(4):5-15.
30. Hanifah Oswari, Harijadi, Julfina Bisanto PS. Infeksi Saluran Kemih Sebagai Penyebab Kolestasis Intrahepatik. *Sari Pediatr*. 2005;6(4):166-171.
31. Costa S, Barone G, Catenazzi P, Romagnoli C. Parenteral nutrition associated cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):1-2.
32. Amy G FRJ. Neonatal Cholestasis. *NIH Public Access*. 2013;14(2):1-7.
33. Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. (Richard E. Behrman, ed.). Elsevier; 2020.
33. Gunaydin M, Tugce A, Cil B. Cholestasis in the Baby and Infant. *Eur Med J*. 2019;4(3):73-82.
35. Julfina Bisanto. *Buku Ajar Gastroentero-Hepatologi*. 1st ed. Balai Penerbitan FKUI;

- 2010.
36. Gotze T, Blessing H, Grillhosi C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr*. 2015;3(43):1-10.
37. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the Newborn and Infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(3):263-267.
38. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated Hyperbilirubinemia in Children. *Pediatr Rev*. 2012;33(7):291-302.
39. F.J. Suchy, R.J. Sokol and WFB. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. (Lippincott Williams & Wilkins, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
40. Rose N, Kusumawati D, Hartantyo I, Rosalina V, Nurhayati I. Aspartat Amino Transferase-Platelet Ratio Index, Kadar Bilirubin, dan Venektasi Penderita Kolestasis Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Media Med Indones*. 2012;46(1):57-61.
41. Pitt HA, Nakeeb A EN. Bile Secretion and Pathophysiology of Biliary Tract Obstruction. In: *Jarnagin Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2016:113-132.
42. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL LJ. *Harrison's Principles of Intern Medicine*. 19th ed. McGraw Hill; 2012.
43. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgr Med J*. 2016;1:1-12.
43. Sulaiman A. Pendekatan klinis pada pasien ikterus. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Interna Publishing; 2006:422-425.
45. Vagholkar K. Obstructive Jaundice : Understanding the pathophysiology. *J Surg Med*. 2020;6(4):26-31.
46. Rukmi R, Perdani W. Hipertensi Portal pada Anak. *JK Unila*. 2017;1:603.
47. Nazer H. Cholestasis. *Medscape*. Published online 2017:1-11.
48. Julinar, Yusri Dianne Jurnalys YS. Atresia bilier. *Maj Kedokt Andalas*. 2009;33(2):188-195.
49. Bisgard LD. A 10-week-old infant who has jaundice. *Pediatr Rev*. 2001;22(12):408-412.
50. Bellomo-Brandao MA, Arnaut LT, De Tommaso AMA, Hessel G. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: Clinical and laboratory parameters. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):40-43.
51. Humphrey TM. The role of ultrasound in the investigation of neonatal jaundice. *Clin Radiol*. 2020;75(11):815-821.
52. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of Liver Disease in The Pediatric Patient. *Am Acad Pediatr*. 1999;20(11):376.
53. Mayliani G, Yusmaidi Y, Triswanti N, Kumala I. Karakteristik Klinis Ikterus Obstruktif Disebabkan Tumor di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;11(1):321-327.
53. Kasai M, Chiba T. Differentiation of Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis by Routine Clinical Examinations. *Tohoku J exp Med*. 1975;115:327-335.
55. Zaia JA, Lang DJ. Cytomegalovirus infection of the fetus and neonate. *Neurol Clin*. 1984;2(2):387-410.
56. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, et al. Diversity of Disorders Causing Neonatal Cholestasis - The Experience of A Tertiary Pediatric Center in Germany. *Front Pediatr*. 2014;2(65):1-8.
57. Deutsch J, Smith AL, Danks DM, Campbell PE. Long Term Prognosis for Babies with Neonatal Liver Disease. *Arch Dis Child*. 1985;60(5):447-451.
58. Santos Silva E, Almeida A, Frutuoso S, et al. Neonatal Cholestasis Over Time: Changes

- in Epidemiology and Outcome in a Cohort of 154 Patients From a Portuguese Tertiary Center. *Front Pediatr.* 2020;8:1-12.
59. Kementerian Kesehatan RI. *InfoDATIN.*; 2013. <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-anak.pdf>
 60. Hakim LN. Urgensi Revisi Undang-Undang tentang Kesejahteraan Lanjut Usia. *Aspir J Masal Sos.* 2020;11(1):43-55.
 61. Benzamin M, Khadga M, Begum F, et al. Etiologies of Neonatal Cholestasis at a Tertiary Hospital in Bangladesh. *Paediatr Indones.* 2020;60(2):66-70.
 62. Koshinaga T, Inoue M, Ohashi K, et al. Persistent Biliary Dilatation and Stenosis in Postoperative Congenital Choledochal Cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18(1):47-52.
 63. Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal Cysts Part 1 of 3: Classification and Pathogenesis. *Can J Surg.* 2009;52(5):434-440.
 63. Iwai N. Choledochal Cyst. *Rickham's neonatal Surg.* Published online 2018:855-865.
 65. SP P, T S. Permasalahan Diagnostik Sindrom Alagille. *Sari Pediatr.* 2016;2(3):132.
 66. Berawi KNTE. Defisiensi Alpha 1-Antitrypsin sebagai Faktor Risiko Penyakit Paru Obstruktif Kronis. *Majority.* 2017;6(2):26-30.
 67. Isella V, Dewi MR. Kolestasis Neonatal di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya , Bali. *Cermin Dunia Kedokt.* 2021;48(9):346-349.
 68. Suttorp M, Classen CF. Splenomegaly in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 2021;9:1-13.
 69. Setiawan M. Hubungan antara Kejadian Asites pada Cirrhosis Hepamitis dengan Komplikasi Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Saintika Med.* 2017;7(2):79-93.
 70. Maulidiana FF. Enzim Transferase dengan Bilirubin Total Penderita Ikterus Obstruktif. *J Ilm Kesehat Sandi Husada.* 2020;11(1):176-182.
 71. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KN, Singh K. Neonatal cholestasis: Differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98(8):1260-1263.
 72. Tarina NTI, Kusuma SAF. Deteksi Bakteri Klebsiella pneumonia. *J Farmaka.* 2017;15(2):119-126.
 73. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Clinical Aspects on Neonatal Cholestasis Based on Observations at a Swedish Tertiary Referral Centre. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2001;90(2):171-178.