



## Karakteristik Klinik dan Laboratorik Kolestasis Intrahepatal dan Ekstrahepatal di Bangsal Perawatan Anak RSU Dr. Saiful Anwar Malang

Satrio Wibowo \*, Nurtjahjo Budi Santoso \*

### ABSTRACT

*Clinical and laboratory characteristics of intrahepatic and extrahepatic cholestasis in pediatric ward of Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang*

**Introduction:** Clinical examination in determining intrahepatic and extrahepatic cholestasis in children and infant remains invasive and difficult. There is a need of simple and applicative method on clinical practice. The objective of this review is to find the cause of cholestasis based on clinical and laboratory examination.

**Subject and Methode:** Sixty nine medical records from pediatric patients who suffered from prolonged conjugated jaundice between January 2008 and March 2011 in the Department of Pediatrics of Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia were reviewed with regard to the clinical examinations, laboratory parameters and ultrasound. Liver ultrasound was used to classify patients into two groups: intra or extrahepatic cholestasis. Unpaired t-test was performed to compare numerical data. P value less than 0.05 were considered as to indicate statistical significant.

**Results:** Leucocytes count (mean  $2.649/\text{mm}^3$ , 95%CI 1.556 to  $12.141/\text{mm}^3$ ,  $p=0.012$ ), ALT (mean 155 IU/L, 95%CI 66.9 to 245 IU/L,  $p=0.043$ ), cholesterol (mean 243 mg/dl, 95%CI 31 to 455 mg/dl,  $p=0.026$ ) and triglyseride (mean 219 mg/dl, 95%CI 40 to 398 mg/dl,  $p=0.018$ ) were significantly higher in patients with extrahepatic cholestasis than intrahepatic group, but potassium level (mean 1.18 mEq/L, 95%CI 0.22 to 2.14 mEq/L,  $p=0.017$ ) were significantly lower in intrahepatic group. Pale stool color had 75% sensitivity and 80% spesificity in determining extrahepatic cholestasis.

**Conclusion:** Elevated leucocyte count, increased ALT serum level, cholesterol, triglyseride and decreased of potassium and acholic stool can be used as determinant factors in classifying intra or extrahepatic cholestasis in children.

**Keywords:** Acholic stool, leucocyte, ALT, cholesterol, triglyseride, potassium, cholestasis

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Diagnosis pasti kolestasis intrahepatal dan ekstrahepatal pada bayi dan anak membutuhkan pemeriksaan yang invasif dan sulit. Dibutuhkan metode yang sederhana dan aplikatif untuk praktek klinis. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan jenis kolestasis intrahepatal berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris.

**Metode:** Enam puluh sembilan rekam medis pasien yang pernah dirawat di bangsal anak RSU Dr. Saiful Anwar Malang dengan kolestasis selama periode Januari 2008 sampai Maret 2011 dianalisis. USG digunakan untuk menentukan ada tidaknya sumbatan ekstrahepatal dan menentukan kelompok kolestasis intrahepatal atau ekstrahepatal. Identitas, keluhan, riwayat penyakit dan hasil-hasil pemeriksaan laboratorium dibandingkan antara dua kelompok penelitian. Unpaired t-test digunakan untuk membandingkan data numerik dari dua kelompok yang diteliti.

**Hasil:** Leukosit (rerata  $2.649/\text{mm}^3$ , 95%CI 1.556-12,141/ $\text{mm}^3$ ,  $p=0,012$ ), ALT (rerata 155 IU/L, 95%CI 66,9-245 IU/L,  $p=0,043$ ), kolesterol (rerata 243 mg/dl, 95%CI 31-455 mg/dl,  $p=0,026$ ) dan trigliserida (rerata 219 mg/dl, 95%CI 40-398 mg/dl,  $p=0,018$ ) lebih tinggi pada pasien dengan kolestasis ekstrahepatal dibandingkan dengan intrahepatal, namun kadar kalium (rerata 1,18 mEq/L, 95% CI 0,22-2,14 mEq/L,  $p=0,017$ ) lebih rendah. Warna tinja pada kedua jenis kolestasis juga berbeda. Warna tinja yang pucat memiliki sensitivitas 75% and spesifisitas 80% dalam menentukan kolestasis ekstrahepatal.

---

\* Divisi Gastroenterologi dan Hepatologi, Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2 Malang, email: [satrio\\_wibowo@rocketmail.com](mailto:satrio_wibowo@rocketmail.com)

**Simpulan:** Peningkatan jumlah leukosit, ALT, kolesterol, trigliserida dan penurunan kadar kalium darah serta warna

tinja, merupakan petunjuk klinis awal dalam membedakan kolestasis intrahepatal dan ekstrahepatal.

**PENDAHULUAN**

Kolestasis secara klinis didefinisikan sebagai peningkatan fraksi bilirubin terkonjugasi di dalam serum darah lebih dari 20% dari kadar bilirubin serum total.<sup>1-4</sup> Angka kejadian kolestasis yang dilaporkan dari berbagai sumber berkisar antara 1 dalam 2.500-9.000 kelahiran hidup.<sup>5,6</sup> Perkiraan insiden tersebut cukup tinggi di Indonesia. Dengan jumlah penduduk sekitar 240 juta dan laju pertumbuhan penduduk 1,49% per tahun, diperkirakan terdapat sekitar 1.600-5.800 kasus baru pada sekitar 4 juta kelahiran hidup di Indonesia per tahun.

Hingga saat ini evaluasi kolestasis pada bayi dan anak masih merupakan masalah utama di berbagai pusat pelayanan kesehatan di Indonesia. Belum ada pemeriksaan klinis, biokimia atau pencitraan yang dapat menentukan secara dini dugaan penyebab kolestasis. Pada pusat-pusat pelayanan di daerah keadaan ini menjadi lebih sulit karena keterbatasan alat dan kemampuan pembiayaan penderita. Sebagai langkah awal penanganan penderita, perhatian utama ditujukan pada diagnosis dini untuk membedakan kolestasis intrahepatal dan ekstrahepatal, dimana pada kasus ekstrahepatal, atresia biliaris merupakan penyebab tersering. Intervensi pembedahan dini penderita ateria

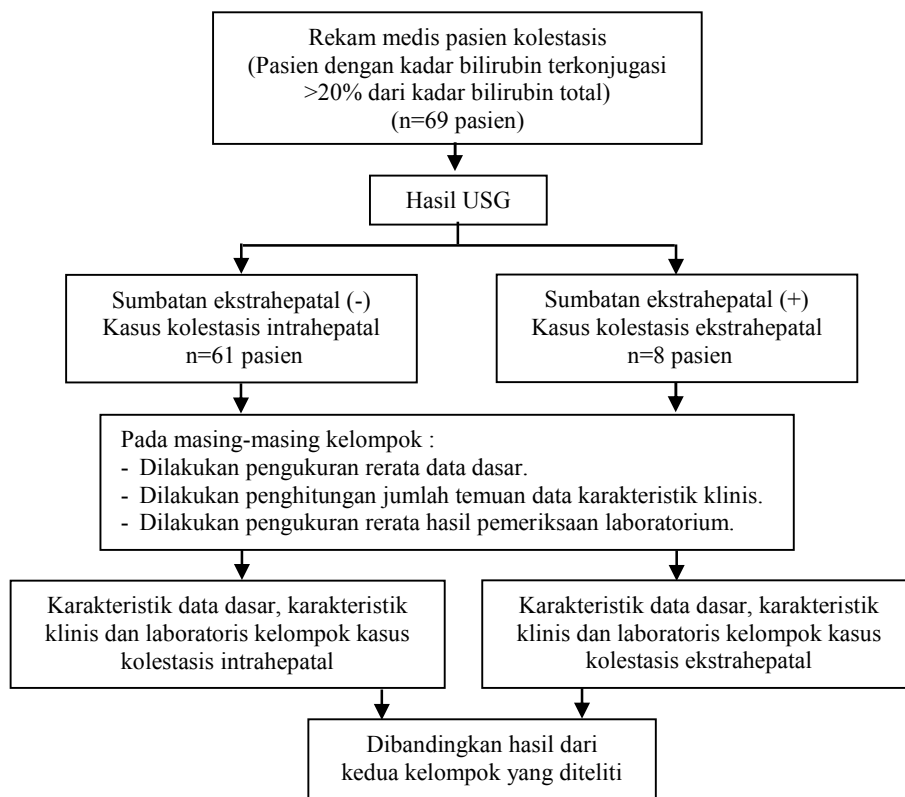
biliaris (operasi Kasai) sebelum usia 2 bulan, dapat mencegah kerusakan hati yang progresif dengan *outcome* jangka panjang yang lebih baik pada penderita.<sup>1-3</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi karakteristik klinis dan laboratoris penderita kolestasis yang dirawat di Bangsal Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dalam tiga tahun terakhir, dengan perhatian pada upaya untuk mencari perbedaan klinis dan laboratoris antara kolestasis intrahepatal dan ekstrahepatal yang ditemukan secara dini pada awal perawatan.

**METODE**

Penelitian dilakukan dengan cara mengevaluasi rekam medis pasien-pasien yang pernah dirawat dengan diagnosis kolestasis di bangsal perawatan bayi dan anak (IRNA IV) RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama periode Januari 2008-Maret 2011. Diperoleh enam puluh sembilan rekam medis dari pasien yang dirawat dengan diagnosis kolestasis. Dicatat identitas, keluhan dan riwayat penyakit, hasil-hasil pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan laboratoris dan hasil USG.

Hasil USG digunakan untuk menentukan ada tidaknya sumbatan ekstrahepatal, dan mengelompokkan pasien



Gambar 1. Alur penelitian

menjadi dua golongan yaitu kelompok pasien kolestasis intrahepatal atau ekstrahepatal. Semua faktor yang diduga berperan dalam diagnostik penderita dicatat. Usia, jenis kelamin, status nutrisi, lama kehamilan dan berat lahir dicantumkan sebagai data karakteristik dasar dari dua kelompok yang diteliti. Selanjutnya keluhan, riwayat penyakit dan hasil-hasil pemeriksaan khusus seperti warna tinja dan urin, temuan klinis ikterus, edema dan asites, dibandingkan antara dua kelompok penelitian sebagai perbandingan karakteristik klinis. Hasil-hasil laboratorium: darah rutin (hemoglobin, leukosit, trombosit), studi koagulasi (plasma protrombin time/PPT dan plasma tromboplastin time/APTT), kadar elektrolit serum (natrium, kalium, kalsium dan klorida), tes fungsi hati (bilirubin total, bilirubin terkonjugasi/direk, bilirubin tak terkonjugasi/indirek, alanin transferase/ALT, aspartate transferase/AST, alkali phosphatase, albumin, globulin dan kolesterol) dibandingkan antara dua kelompok penelitian sebagai perbandingan karakteristik laboratoris. Software SPSS versi 17 digunakan untuk penghitungan ini. *Unpaired t-test* digunakan untuk membandingkan data numerik dari dua kelompok yang diteliti. Nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik. Semua informasi medis mengenai pasien dirahasiakan.

## HASIL

Selama periode Januari 2008-Maret 2011 telah dirawat sebanyak 69 pasien kolestasis. Berdasarkan hasil USG, 61 pasien dikategorikan sebagai pasien dengan diagnosis awal kolestasis intrahepatal dan 8 pasien dengan kolestasis ekstrahepatal. Tidak ada data yang

*drop out*. Karakteristik dasar dari 2 kelompok penelitian seperti tersaji pada Tabel 1. Rerata usia saat pasien dirawat, rasio jenis kelamin, usia kehamilan, berat badan saat lahir, dan status gizi menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok yang diteliti.

Pada Tabel 1 tidak terdapat perbedaan gambaran klinis penderita yang dirawat dengan kolestasis intrahepatal dibandingkan dengan penderita yang dirawat dengan kolestasis ekstrahepatal. Namun demikian, secara statistik warna tinja akholis lebih kerap terjadi pada kasus kolestasis ekstrahepatal (75% vs 19,6%). Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (*positive predictive value*), dan nilai duga negatif (*negative predictive value*) warna tinja akholis dalam mendiagnosis kolestasis ekstrahepatal secara berturut-turut adalah 75%, 80%, 33% dan 96%.

Leukosit (rerata  $2,649/\text{mm}^3$ , 95% CI 1,556-12,141/ $\text{mm}^3$ ,  $p=0,012$ ), ALT (rerata 155 IU/L, 95% CI 66,9-245 IU/L,  $p=0,043$ ), kolesterol (243 mg/dl, 95% CI 31-455 mg/dl,  $p=0,026$ ) dan trigliserida (rerata 219 mg/dl, 95% CI 40-398 mg/dl,  $p=0,018$ ) lebih tinggi pada pasien-pasien dengan kolestasis ekstrahepatal dibandingkan dengan intrahepatal. Namun kadar kalium (rerata 1,18 mEq/L, 95% CI 0,22-2,14 mEq/L,  $p=0,017$ ) lebih rendah pada kelompok ekstrahepatal. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada parameter-parameter laboratoris yang lain, seperti hemoglobin, trombosit, PPT, APTT, kadar natrium, kalsium dan klorida, bilirubin total, bilirubin terkonjugasi/direk, bilirubin tak terkonjugasi/indirek, AST, alkali phosphatase, albumin dan globulin.

Tabel 1. Karakteristik dasar penderita

Karakteristik dasar penderita	Kasus kolestasis intrahepatal (n=61)	Kasus kolestasis ekstrahepatal (n=8)	p
Rerata usia saat pemeriksaan (minggu)	8,1	7,8	0,965
Rasio perempuan : laki-laki	30 : 31	5 : 3	0,482
Rerata usia kehamilan (minggu)	$34,5 \pm 0,9$	$35,4 \pm 0,5$	0,954
Rerata berat badan lahir	2430 (range: 2300-2500)	2152 (range: 2000-2550)	0,872
Persentase gizi baik	62,4%	62,5%	0,863
Persentase gizi kurang	37,6%	37,5%	

Tabel 2. Karakteristik klinis penderita kolestasis

Karakteristik klinis	Kasus kolestasis intrahepatal (n=61)	Kasus kolestasis ekstrahepatal (n=8)	p
Ikterus	56	8	0,357
Edema	7	1	0,933
Asites	6	2	0,602
Warna tinja akholis	12	6	0,001*
Warna urin seperti teh	0	5	0,137

Table 3. Karakteristik laboratoris penderita kolestasis

Karakteristik laboratoris	Kasus kolestasis intrahepatal (n=61)	Kasus kolestasis ekstrahepatal (n=8)	p
Rerata kadar hemoglobin (g/dl)	9,6	9,5	0,920
Rerata kadar leukosit (/mm <sup>3</sup> )	11,519	18,368	0,012*
Rerata kadar trombosit (/mm <sup>3</sup> )	243,339	242,375	0,915
Rerata kadar bilirubin total (mg/dl)	16,08	23,33	0,109
Rerata kadar bilirubin tak terkonjugasi (mg/dl)	6,02	8,57	0,320
Rerata kadar bilirubin terkonjugasi (mg/dl)	10,14	14,75	0,106
Rerata peningkatan PPT dari nilai normal	2,1	4,05	0,443
Rerata peningkatan APTT dari nilai normal	2,86	2,63	0,812
Rerata kadar alkali fosfatase (IU/L)	381,7	384,7	0,984
Rerata kadar gama glukoronil transferase	246,17	252,67	0,961
Rerata kadar protein total (g/dl)	4,03	4,6	0,515
Rerata kadar albumin (g/dl)	3,06	3,02	0,883
Rerata kadar AST (IU/L)	151,62	323,25	0,059
Rerata kadar ALT (IU/L)	86,14	242,13	0,047*
Rerata kadar kolesterol (mg/dl)	181	425	0,026*
Rerata kadar trigliserida (mg/dl)	182	402	0,018*
Rerata kadar natrium (mEq/l)	131,36	133	0,691
Rerata kadar kalium (mEq/l)	4,11	2,92	0,017*
Rerata kadar klorida (mEq/l)	99,2	105,67	0,558
Rerata kadar kalsium (mEq/l)	15,41	7,55	0,659

## PEMBAHASAN

Dalam periode Januari 2008-Maret 2011, sebanyak 116 pasien dirawat di ruang perawatan hepatologi anak atau rawat bersama dengan divisi lain (PICU, perinatologi, dll) di lingkungan Instalasi Rawat Inap IV (IRNA IV) atau bangsal anak di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sebanyak 69 di antaranya adalah kasus kolestasis. Seluruh kasus kolestasis diikutsertakan dalam penelitian ini. Enam puluh satu kasus didiagnosis awal sebagai kasus kolestasis intrahepatal dan 8 kasus kolestasis ekstrahepatal. Penentuan tersebut didasarkan pada hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratoris. Hasil pemeriksaan USG digunakan sebagai standar baku.

Pada penelitian ini didapatkan beberapa hasil yang sesuai dengan penelitian-penelitian mengenai kolestasis yang sudah dipublikasikan, namun terdapat pula hasil-hasil yang berbeda. Pada karakteristik data dasar, hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan pada rasio jenis kelamin dan lama kehamilan, antara kelompok intrahepatal dan ekstrahepatal. Hal ini sesuai dengan tinjauan dari banyak literatur dan tidak ada pembahasan yang spesifik mengenai kedua hal tersebut. Namun, hasil penelitian untuk berat badan lahir menunjukkan tidak adanya perbedaan berat badan lahir antara kedua kelompok yang diteliti. Hal ini tidak sesuai dengan beberapa literatur yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan antara berat badan lahir neonatal kolestasis ekstrahepatal dibandingkan dengan intra-

hepatal.<sup>4,6,8</sup> Alagille, menyebutkan bahwa berat lahir yang normal cenderung didapatkan pada kasus kolestasis ekstrahepatal, sedangkan pada kasus-kasus kolestasis intrahepatal cenderung didapatkan berat badan yang rendah atau normal rendah.<sup>7</sup> Hal ini diperkuat dengan penjelasan dari Suchy, Millar dan Bates yang menyebutkan bahwa pada kasus-kasus atresia biliaris berat lahir bayi umumnya normal, sedangkan pada kasus neonatal hepatitis berat lahir cenderung rendah.<sup>6,8,9</sup> Keadaan tersebut disebabkan karena pada banyak penyebab kolestasis intrahepatal, terjadi gangguan sejak masa pertumbuhan pada janin, sedangkan pada atresia bilier tidak.<sup>6,8</sup> Hasil penelitian mengenai rerata berat badan lahir yang tidak berbeda bermakna ini disebabkan karena penyebab kasus kolestasis intrahepatal yang datang atau dirujuk ke RSUD Dr. Saiful Anwar adalah sepsis atau infeksi, bukan karena neonatal hepatitis atau kelainan kongenital. Kolestasis intrahepatal yang terjadi merupakan proses infeksi atau neonatal sepsis yang terjadi beberapa saat setelah kelahiran, dan bukan merupakan proses yang terjadi sebelum kelahiran, sehingga tidak mempengaruhi pertumbuhan janin di dalam kandungan.

Gambaran klinis ikterus, edema dan asites tidak berbeda antara kedua grup. Warna tinja akholis lebih sering pada kasus kolestasis ekstrahepatal (6/8 vs 12/61) dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, yaitu 75% dan 80%. Hasil-hasil ini sesuai dengan berbagai sumber kepustakaan dan pendapat-pendapat ahli yang telah

diterima secara umum, dimana warna tinja merupakan petunjuk diagnostik yang penting pada kolestasis ekstrahepatal, khususnya atresia biliaris.<sup>6-11</sup> Bahkan Deghani menyebutkan 94,7% bayi dengan atresia bilier ditemukan tinja yang akholis.<sup>10,11</sup> Fakta bahwa warna tinja akholis lebih sering terjadi pada kelompok kolestasis ekstrahepatal sesuai dengan patofisiologi bahwa terjadi sumbatan aliran empedu menuju lumen usus, sehingga tidak terjadi pewarnaan kuning pada tinja.<sup>7-9,11</sup>

Pada karakteristik laboratoris didapatkan perbedaan rerata jumlah leukosit yang lebih tinggi pada kelompok kasus kolestasis ekstrahepatal (2,649/mm<sup>3</sup>, 95%CI 1,556-12,141, p=0,012). Dari penelusuran kepustakaan, belum ditemukan penjelasan mengenai hal ini. Terdapat kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada beberapa kasus tertentu atresia bilier diikuti dengan infeksi Rubella atau virus Epstein Barr,<sup>8</sup> namun tidak dijelaskan mengenai perubahan kadar leukosit yang menyertainya. Hasil analisis data memperlihatkan bahwa pada kelompok kolestasis ekstrahepatal varian usia dari sampel lebih sempit dan homogen. Hampir semua pasien pada kelompok ini datang ke rumah sakit pada usia kurang dari 8 minggu dan tidak ada data ekstrem. Seperti telah diketahui bahwa jumlah leukosit pada bayi yang berusia kurang dari 2 bulan secara umum lebih tinggi dibandingkan pada usia lebih dari tiga bulan. Sedangkan pada kelompok intrahepatal, sebaran usia lebih beragam. Sebelas pasien berusia lebih dari 3 bulan, dan lebih dari 20 pasien berusia 1-3 bulan, di mana pada usia-usia tersebut rerata kadar leukosit lebih rendah. Hal ini yang mungkin menyebabkan rerata jumlah leukosit pada kelompok intrahepatal menjadi lebih rendah. ALT lebih tinggi pada kelompok kasus kolestasis ekstrahepatal dibandingkan dengan kelompok intrahepatal. Alanine aminotransferase (ALT) merupakan enzim sitosol yang sebagian besar ditemukan di hati.<sup>6,7,11-13</sup> Kerusakan sel hati akan memicu keluarnya ALT ke dalam sirkulasi.<sup>6,7,11-13</sup> Peningkatan ALT lebih spesifik untuk kerusakan di hati dibandingkan aspartate aminotransferase (AST) karena AST terdapat pula di mitokondria dan sitosol jaringan hati, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, sel darah merah dan sel darah putih.<sup>6,7,11-13</sup> Seperti penjelasan sebelumnya, kolestasis intrahepatal yang datang atau dirujuk ke RSUD Dr. Saiful Anwar adalah sepsis atau infeksi, bukan karena neonatal hepatitis atau kelainan kongenital. Hal tersebut menjelaskan derajat kerusakan sel-sel hati yang relatif lebih rendah dibandingkan pada kelompok ekstrahepatal, yang didominasi kasus atresia bilier, dimana kerusakan sel hati sudah terjadi sejak awal kelahiran.

Kadar kolesterol dan trigliserida yang meningkat pada kolestasis ekstrahepatal disebabkan karena pada kolestasis yang berkepanjangan terjadi penumpukan asam empedu intraseluler sehingga terjadi hambatan sintesis asam empedu dan kolesterol oleh hepatosit. Hal ini akan menyebabkan hambatan HMG-CoA reduktase dan 7- $\alpha$ -hidroksilase yang mengakibatkan penurunan asam empedu primer dan penurunan rasio asam empedu trihidroksi/dihidroksi. Rangkaian aktivitas tersebut pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah, namun produksinya di hati akan menurun.<sup>14,15</sup> Pada kelompok kolestasis intrahepatal, hal ini belum terjadi atau belum lama terjadi karena dari penyebab terbanyak pada kelompok ini adalah infeksi yang terjadi beberapa saat sebelumnya.

Rerata kadar kalium lebih rendah pada kelompok ekstrahepatal. Asam empedu, terutama litokolat merupakan zat yang menyebabkan kerusakan sel hati melalui aktivitas detergenik dari sifatnya yang hidrofobik. Zat ini akan melarutkan kolesterol dan fosfolipid dari sistem membran sehingga merusak integritas membran. Fungsi-fungsi yang berhubungan dengan membran seperti Na-K ATPase, enzim-enzim dan transport membran akan terganggu, sehingga lalu lintas air dan elektrolit juga akan terganggu.<sup>16,17</sup> Pada kelompok ekstrahepatal keadaan ini sudah berlangsung lebih lama sehingga gangguan transport elektrolit, dalam hal ini kalium, lebih nampak pada kelompok ini.

Kadar PPT, bilirubin total, bilirubin terkonjugasi/*direk*, bilirubin tak terkonjugasi/*indirek*, AST dan alkali phosphatase sama-sama meningkat pada kedua kelompok penelitian, dan tidak terdapat perbedaan bermakna pada peningkatan keduanya. Hal ini sesuai dengan banyak penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya.<sup>2,5-7,18</sup>

Kadar protein albumin dan globulin pada kedua kelompok normal. Hal ini dimungkinkan terjadi karena kapasitas sintesis oleh sel hati yang besar. Di samping itu, terdapat kepustakaan yang menyebutkan bahwa albumin dan globulin bukan merupakan parameter yang dapat digunakan untuk membedakan kasus atresia biliaris atau bukan atresia biliaris.<sup>5</sup>

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, penelitian ini menggunakan *consecutive sampling* dimana semua subyek yang memenuhi kriteria kolestasis diikutsertakan dalam penelitian. Kesahihan *non-probability sampling* sangat bergantung pada sampel yang terpilih.<sup>19</sup> Sehingga beberapa ahli statistik berpendapat bahwa pada penelitian dengan *consecutive sampling* seringkali hasilnya kurang dapat diekstrapolasikan atau dijadikan bahan rujukan yang kuat untuk populasi di luar tempat penelitian. Kedua, tidak

dilakukan *matching* pada kedua kelompok dan jumlah rekam medis yang dianalisis pada masing-masing kelompok berbeda. Ini merupakan hal yang tidak dapat dihindarkan pada *consecutive sampling*. Hal ini berakibat pada hasil penelitian menjadi kurang akurat. Ketiga, penggunaan USG sebagai standar baku. Pada banyak rujukan terkini *magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP) dan biopsi hati digunakan sebagai pemeriksaan non-invasif atau non-surgical untuk menentukan ada tidaknya sumbatan ekstrahepatal. Standar baku untuk menentukan ada tidaknya sumbatan adalah *intra-operatif cholangiography* (IOC). Pada penelitian ini digunakan USG karena belum tersedianya MRCP. Fakta yang ada, hingga saat ini MRCP, biopsi hati atau IOC seringkali belum dapat dilakukan rumah sakit di daerah. Kendala berikutnya adalah biaya MRCP dan IOC yang bagi sebagian penderita belum terjangkau. Adapun USG memiliki beberapa keterbatasan antara lain: sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah dibandingkan dengan MRCP, sangat bergantung pada keahlian pemeriksa (*operator dependent*), pemeriksa bukan satu orang.

Pada akhirnya, dengan berbagai keterbatasan, hasil penelitian ini mungkin belum dapat dijadikan kesimpulan yang kuat, namun dengan penelusuran riwayat penyakit yang baik, pemeriksaan fisik dan laboratorium sederhana, dugaan kolestasis intrahepatal atau ekstrahepatal sudah dapat dilakukan, sehingga pada akhirnya diharapkan tidak terjadi keterlambatan rujukan dan pengelolaan selanjutnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Rouzkroh M, Sobhiyeh MR, Heibatollahi M. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of stool color test, triangular cord sign and hepatobiliary scintigraphy in diagnosis of infantile biliary atresia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2009;11:425-30.
- Fernandez TP, Serrano PL, Tomas E, Gutierrez ML, Lledo JL, Cacho G, et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:67-73.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.
- Nightingale S, Ng VL. Neonatal hepatitis. In: Robert Wyllie, Jeffrey S. Hyams, Marsha Keys, editors. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011;728-32.
- Bellomo-Brandao MA, Arnaut LT, De Tommaso AMA, Hessel G. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: Clinical and laboratory parameters. *J Pediatr*. 2010;86:40-4.
- Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev*. 2004;25:388-96.
- Alagille D. Cholestasis in the newborn and infants. In: Alagille D, Odievre M, editors. *Liver and biliary tract disease in children*. Paris: Flammarion; 1992;426-38.
- Millar AJW. Surgical disorders of the liver and bile ducts and portal hypertension. In: Deirdre Kelly, editor. *Disease of the liver and biliary system in children*. 3<sup>rd</sup> ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2008;433-74.
- Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *Semin Liver Dis*. 1998;18:281-93.
- Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5893-6.
- Sinha CK, Davenport M. Biliary atresia. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2008;13:49-56.
- Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218-24.
- Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2328-32.
- Bove KE. Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. *Clin Liver Dis*. 2000;4:831-48.
- Koopen NR, Muller M, Vonk RJ, et al. Molecular of cholestasis: Causes and consequences of impaired bile formation. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408:1-17.
- Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, Nelson. *Textbook of pediatrics*. In: A-Kader, H, Balistreri, W, editors. *Cholestasis*. Saunders; Elsevier; 2007.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
- Wongsawasdi L, Ukrapol N, Visrutaratna P, Singhavejsakul J, Kattipattanapong V. Diagnostic evaluation of infantile cholestasis. *J Med Assoc Thai* 2008;91:345-9.
- Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, edisi ke-2*. Jakarta: Sagung Seto;2002;67-78.

