

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.4.1 Manfaat untuk institusi	2
1.4.2 Manfaat untuk pasien.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Atresia Bilier.....	4
2.2. Pemeriksaan yang dapat menunjang diagnosis atresia bilier	6
1. Laboratorium	6
2. Ultrasonografi :.....	6
3. Biopsi Hati Perkutan.....	6
4. Kolangiografi.....	7
2.4 Peran LECT2 dalam Patogenesis Kerusakan Sel Hepar.....	10
2.4 Kerangka Teori	13
2.5 Kerangka Konsep.....	14
2.6 Hipotesis Penelitian	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	15
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	15
3.2 Subjek Penelitian	15
3.3 Variabel Penelitian.....	16
3.4 Definisi Operasional	16
1. Tipe Atresia Bilier	16
2. Derajat Fibrosis.....	16
3. Usia Saat Operasi.....	17



4. Ekspresi LECT2	17
3.5 Sampel Penelitian.....	17
3.6 Bahan dan Cara Penelitian.....	19
3.7 Alur Penelitian	19
3.8 Metode Isolasi RNA Total	20
3.9 RT-PCR kuantitatif.....	20
3.10 Analisis Data.....	20
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1. Hasil Penelitian	22
4.1.1. Karakteristik pasien	22
4.1.2. Asosiasi antara Ekspresi LECT2 dengan Atresia Bilier	24
4.1.3. Asosiasi antara ekspresi LECT2 dengan Fibrosis hati pada pasien atresia bilier	26
4.1.4. Asosiasi antara ekspresi LECT2 dengan karakteristik usia operasi pasien	28
4.2. Diskusi	29
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	33
5.1. Kesimpulan	33
5.2. Saran	33
Daftar Pustaka.....	34

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit atresia bilier (AB) adalah kolangiopati obliteratif yang menyebabkan kerusakan dari hepar akibat adanya obstruksi dari saluran empedu intrahepatik dan ekstrahepatik(Hartley et al., 2009a). Terapi pembedahan lini pertama yang telah diterima secara universal untuk AB adalah dengan operasi Hepatopertoenterostomy (Prosedur Kasai)(Hartley et al., 2009b). Operasi yang dilakukan dalam usia yang dini dan teknik yang benar akan mengembalikan aliran empedu pada 30-80% pasien(He et al., 2012). Walaupun tingkat kesuksesan restorasi aliran empedu tinggi, 60% dari pasien AB masih membutuhkan transplantasi hati karena terjadinya cholangitis berulang dan sirosis paska operasi(Kong and Xiang, 2018.). Penentuan prognosis paska operasi Kasai masih merupakan sebuah tantangan yang ada saat ini karena masih belum adanya parameter objektif yang dapat mengetahui luaran fibrosis hati pada pasien Atresia Bilier (Sinha and Davenport, 2008).

Atresia bilier adalah penyakit serius dari sistem hepatobilier pada masa bayi, dengan insiden sedikit lebih tinggi di negara-negara timur daripada di negara-negara barat, sekitar 1/8000. Metode pengobatan yang lebih disukai adalah operasi Kasai. Anak-anak dengan fibrosis hati yang parah akan kehilangan kesempatan untuk operasi, atau menghadapi risiko transplantasi hati karena perkembangan yang cepat menjadi sirosis bilier. Pengobatan penyakit ini berfokus pada drainase empedu yang lancar dan penghambatan fibrosis hati. Mekanisme terjadinya fibrosis hati AB masih belum terdeskripsikan seluruhnya. Penanda yang telah terdeskripsi untuk mengetahui adanya fibrosis hati pada pasien AB adalah ekspresi dari α -SMA dan COL1A1 dari pulsan imunohistokimia di sel hepatosit(Kong and Xiang, 2018). Beberapa penelitian melaporkan bahwa leukocyte cell-



derived chemotaxin 2 (LECT2) yang disekresi oleh hepatosit berperan penting dalam proses kemotaksis sel, proliferasi, regulasi imun, dan perbaikan kerusakan (He et al., 123AD; Kong and Xiang, n.d.).

Penelitian terbaru melaporkan bahwa LECT2 mempromosikan vaskularisasi kapiler endotel hepatic sinusoidal dan merangsang ekspresi faktor pro-fibrotik untuk mempromosikan proses fibrosis hati (Kong and Xiang, n.d.; Zhao et al., 2015). Pada penelitian dengan sel LX2 yang dianalisis dengan analisis jaringan ko-ekspresi gen yang diperberat (WGCNA) didapatkan LECT2 mengatur ekspresi α -SMA dan COL1A1 dengan modulasi dari TGF- β . Dalam tesis ini, akan dianalisis tingkat ekspresi LECT2 sel hepatosit anak dengan AB, perannya dalam proses penyakit Atresia Bilier dan hubungannya dengan fibrosis hati.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang pemikiran tersebut, maka dirumuskan permasalahan:

Apakah ada asosiasi antara ekspresi LECT2 dengan fibrosis hati pada pasien Atresia Bilier.

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui asosiasi antara ekspresi LECT2 dengan fibrosis hati pada pasien Atresia Bilier.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk institusi



Dengan diketahuinya faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* tindakan *portoenterostomi* Kasai pada pasien atresia bilier maka kita dapat:

1. Mengendalikan faktor faktor yang masih dapat diubah sebelum operasi agar meningkatkan outcome paska operasi
2. Membuat metode baru terapi
3. Mendapat gambaran pencegahan komplikasi
4. Mendapat pertimbangan prognosa sehingga mendapatkan pilihan terapi yang terbaik untuk Atresia Bilier
5. Menghitung biaya untuk merawat pasien

1.4.2 Manfaat untuk pasien

Manfaat yang akan didapat bagi pasien adalah mendapatkan diagnosis yang lebih tajam dan mendapatkan perhatian yang lebih mendalam untuk kasus yang dideritanya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Atresia Bilier

Infeksi oleh *Cytomegalovirus*, *group C rotavirus*, dan *Reovirus type 3* mempunyai implikasi pada beberapa kasus. Kolestasis juga menyebabkan terjadinya kerusakan saluran bilier. Ada 2 teori yang menjelaskan terjadinya atresia bilier sebagai suatu kelainan kongenital dimana terjadi kegagalan rekanalisasi dari duktus biliaris (Jevon and Dimmick, 1999; Mieli-Vergani and Vergani, 2009; Minuk et al., 1987) :

1. Oklusi yang terjadi karena proliferasi cepat dari sel epitel saat kehidupan fetal
2. Destruksi progresif saat perkembangan duktus bilier ekstrahepatik dan intrahepatik akibat suatu proses inflamasi yang tidak spesifik.

Selanjutnya dijumpai keragaman mekanisme patogenesis pada atresia bilier. Pertama, hasil dari obliterasi pada banyak segmen dari sistem bilier menyebabkan kolestasis dimana terjadi retensi yang merangsang produksi sitokin merangsang terbentuknya *toxic hydrophobic* garam empedu dan proliferasi pada duktus.

Kedua, retensi dari *xenodeoxicholic acid* menyebabkan terjadinya apoptosis hepatosit dan nekrosis. Hepatosit akan menghasilkan faktor tambahan yang merangsang terjadinya proses fibrosis dan akan diperberat oleh *profibrogenic cytokine* yang dilepaskan dari proliferasi duktulus. Pada perkembangan selanjutnya kerusakan parenkim dan reaksi fibrosis menyebabkan sirosis bilier yang pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi hati.

Ada penelitian yang memperlihatkan dimana *infants* dengan *perinatal / acquired biliary atresia* memiliki prevalensi yang tinggi terhadap HLA B12 jika dibandingkan dengan kontrol pasien normal dan terhadap *infants* dengan atresia bilier dengan kelainan kongenital. *Haplotype*



A9-B5 dan A28-B35 juga sering terdapat pada infants dengan perinatal atresia bilier(Davenport et al., 2006).

Atresia bilier terbagi menjadi 2 tipe yaitu

1. *Fetal – embryonic* : terjadi dalam 2 minggu kehidupan, 10 – 20 % berhubungan dengan terjadinya kelainan kongenital. Ikterus terjadi dalam waktu cepat setelah kelahiran dan tidak ada interval bebas ikterus
2. *Perinatal/postnatal acquired* : Ikterus ditemukan pada *neonatus* dan *infant* usia 4 – 8 minggu. Terjadi inflamasi progresif dan obliterasi pada duktus bilier ekstrahepatik yang terjadi setelah kelahiran. Tipe ini tidak berhubungan dengan anomalia kongenital dan terdapat interval bebas ikterus yang pendek.

Klasifikasi atresia bilier (*The Japanese Association of Paediatric Surgeon*) :

- Tipe 1 : atresia yang terjadi pada *common bile duct* (11,9%)
- Tipe 2 : atresia yang terjadi pada *hepatic duct* (2,5%)
- Tipe 3 : atresia yang terjadi pada *common bile duct sampai ke porta hepatic* (84,1%)

Penderita atresia bilier selalu tampak sehat saat lahir, gejala pertama akan timbul pada minggu kedua setelah lahir.

- Ikterus pada 2 – 3 minggu pertama setelah lahir.
- Urine yang pekat berwarna kecoklatan
- Feses yang berwarna pucat



2.2. Pemeriksaan yang dapat menunjang diagnosis atresia bilier :

Beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu diagnosis atresia bilier adalah :

1. Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan : Serum bilirubin *direk* 40 - 200 μ mol (normal <15 μ mol), *Serum aminotransferase* selalu abnormal, konsentrasi AST dan ALT 80 – 200 U/l (normal <50 U/L), *Serum alkali phosphatase* selalu meningkat diatas 1000 u/l (normal 150 – 700 U/l), γ *Glutamyltranspeptidase* selalu meningkat (10x normal), albumin selalu normal, kolesterol dapat meningkat tetapi trigliserida normal. Masa protrombin normal, meskipun 5 % kasus memperlihatkan *vit.K – responsive coagulopathy*, gula darah selalu normal

2. Ultrasonografi :

- Tidak tampak gambaran kantung empedu atau kantung empedu yang *contracted* (tipe 2-3).
- *Triangular cord*
- Polisplenia, situs inversus, kelainan renal dan juga anatomi pembuluh darah yang abnormal dapat ditemukan pada tipe *fetal-embryonal*.

3. Biopsi Hati Perkutan

Akan didapatkan gambaran :

- Proliferasi duktus
- Adanya plus empedu pada saluran empedu yang kecil
- Edema pada saluran portal



Pada biopsi hati juga dapat kita lakukan pemeriksaan derajat fibrosis, berdasarkan Laenec yang membagi dalam 4 derajat yaitu(Sinha and Davenport, 2008) :

- | | | |
|----|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | (sedikit fibrosis) | Tidak terdapat septa atau septum yang sangat tipis; dapat ditemukan pelebaran porta atau fibrosis ringan pada sinusoid |
| 2 | (fibrosis ringan) | Terdapat septa yang tipis atau jarang, terdapat pelebaran dari porta atau fibrosis sinusoid ringan |
| 3 | (fibrosis berat) | Terdapat septa dengan ketebalan sedang dengan gambaran sirosis |
| 4a | (sirosis) | Terdapat septa disertai adanya nodul. Dengan septa yangtipis atau satu septa yang tebal |
| 4b | (sirosis sedang) | Terdapat 2 septa yang tebal akan tetapi tidak pada semua septa dan kurang dari setengah luas lapangan biopsy tampak adanya nodul. |
| 4c | (sirosis berat) | Terdapat minimal satu septum tebal atau lebih dari setengah luas lapangan spesimen biopsi tampak adanya nodul |

4. Kolangiografi

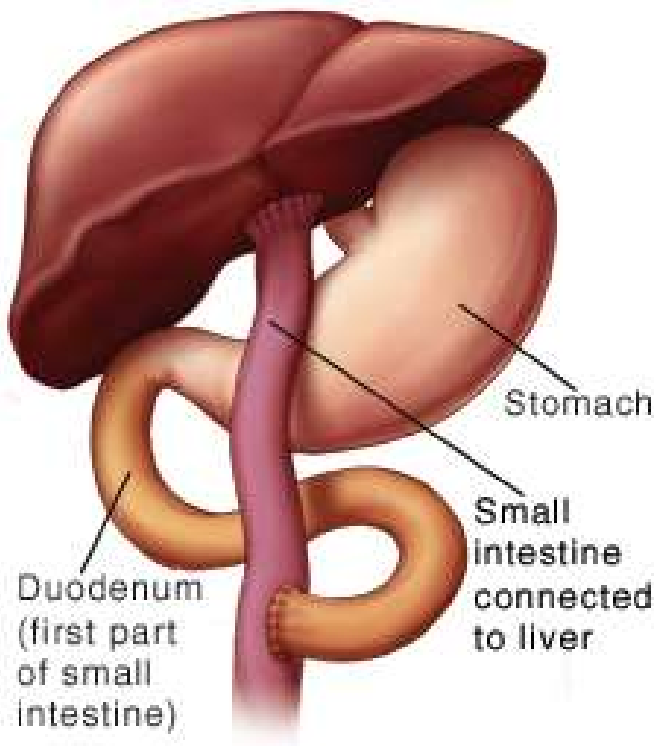
Kolangiografi intraoperatif merupakan suatu standar baku emas dalam menegakkan diagnosis atresia bilier (Feldman and Mack, 2015).

2.3 Hepatoportoenterostomi (Kasai Procedure)



Untuk mengatasi masalah yang diakibatkan retensi empedu dilakukan prosedur membuka duktus hepaticus. Dengan terbukanya duktus biliaris ekstrahepatik sehingga dapat membuat drenase cairan empedu dari hepar, dengan mengganti duktus biliaris ekstrahepatik menggunakan bagian dari usus (yeyunum) sehingga dapat menjamin aliran empedu dari hati ke dalam saluran cerna disebut *portoenterostomi*.

Pada tahun 1957, *Kasai* memperkenalkan terapi untuk jenis atresia bilier yang masih dapat diperbaiki dengan membuat hepatic *portoenterostomi*. *Kasai* hepatic *portoenterostomi* meliputi *Roux en Y* rekonstruksi dengan memodifikasi dengan menghilangkan penempatan stoma dan menjadi standar operasi untuk atresia bilier.



Bagan 1 Skema anatomi pada tindakan operasi *portoenterostomi* *Kasai*

Pada pengamatan dari beberapa *portoenterostomi* *Kasai* dapat diketahui bahwa sistem bilier intrahepatik harus paten mulai dari duktus dalam hepar sampai ke daerah porta hepatic. Pada usia