

Laporan kasus berbasis bukti

Pemberian Steroid untuk Meningkatkan *Bilirubin Clearance* pada Pasien dengan Atresia Bilier Pasca Prosedur Kasai

Hanifah Oswari,* Afina Syarah Lidvihurin**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, **Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Insidensi atresia bilier di dunia berkisar antara 5-37 kasus/100.000 kelahiran hidup. Setelah prosedur Kasai, *bilirubin clearance* hanya tercapai 50%. Pemberian steroid diharapkan dapat mengurangi inflamasi, tetapi keuntungan penggunaan steroid belum dapat dibuktikan. Oleh karena itu, dilakukan laporan kasus berbasis bukti untuk menilai *bilirubin clearance* setelah pemberian steroid pada pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai.

Tujuan. Mengetahui efektivitas pemberian steroid untuk meningkatkan *bilirubin clearance* pada pasien atresia bilier pasca prosedur Kasai.
Metode. Pencarian studi dilakukan melalui penelusuran tiga pangkalan data ilmiah, yaitu PubMed, Scopus, dan Cochrane. Setelah dilakukan penapisan judul dan abstrak, didapatkan 3 studi yang akan ditelaah secara kritis meliputi validitas, kepentingan, dan kemampooterapan menggunakan *Oxford Center of Evidenced-Based Medicine* 2011.

Hasil. Telaah kritis dilakukan pada 3 studi dan didapatkan hasil yang valid, penting, dan mampu diterapkan. Ketiga studi tersebut menunjukkan pemberian steroid dosis sedang-tinggi efektif dalam meningkatkan *bilirubin clearance* pada pasien atresia bilier pasca prosedur Kasai dibandingkan dengan plasebo atau terapi nonsteroid, terutama pada anak yang berusia kurang dari 70 hari saat prosedur Kasai dilakukan. Pemberian steroid dapat meningkatkan *bilirubin clearance* setelah *follow up* jangka pendek (≤ 1 tahun).

Kesimpulan. Pemberian steroid dosis sedang-tinggi efektif dalam meningkatkan *bilirubin clearance* pada pasien atresia bilier pasca prosedur Kasai yang berusia kurang dari 70 hari saat prosedur dilakukan. **Sari Pediatri** 2018;20(4):249-57

Kata kunci: atresia bilier, portoenterostomi, prosedur Kasai, steroid, *bilirubin clearance*

Steroid therapy to improve bilirubin clearance in patients with biliary atresia post Kasai procedure

Hanifah Oswari,* Afina Syarah Lidvihurin**

Background. Incidence of biliary atresia worldwide varies between 5-37 cases in 100,000 live births. Bilirubin clearance only achieved 50% after Kasai procedure. Steroid therapy is expected to reduce inflammation, but the benefits of steroid therapy haven't been proven yet. Therefore, we conducted evidence based case report to evaluate bilirubin clearance after steroid therapy in biliary atresia post Kasai procedure.

Aim. To evaluate the effectivity of steroid therapy in improving bilirubin clearance in patients with biliary atresia post Kasai procedure.

Methods. Literature searching was done on October 19, 2018 on three databases, PubMed, Scopus and Cochrane. After title and abstract screening, 3 articles were selected and appraised. Validity, importance, dan availability of the articles were assessed using *Oxford Center of Evidenced-Based Medicine* 2011.

Results. Critical appraisal was conducted on three meta-analysis. The result is valid, important and applicable. All three studies showed that medium-high dosage steroid therapy is superior in improving bilirubin clearance compared to placebo or nonsteroid therapy, particularly in infants operated at 70 days of age. Steroid therapy following Kasai procedure may improve bilirubin clearance after short-term follow up (≤ 1 year).

Conclusion. Medium-high dosage of steroid therapy is effective in improving bilirubin clearance particularly for infants with biliary atresia who undergo Kasai procedure by 70 days of age. **Sari Pediatri** 2018;20(4):249-57

Keywords: biliary atresia, portoenterostomy, Kasai procedure, steroid, bilirubin clearance

Alamat korespondensi: Hanifah Oswari. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: hoswari@gmail.com

Atresia bilier merupakan kondisi obstruksi pada duktus bilier ekstrahepatik yang menyebabkan obstruksi aliran empedu pada neonatus. Insidensi atresia bilier bervariasi di seluruh dunia.¹ Insiden atresia bilier di Amerika Serikat dan Eropa sebanyak 5-6 kasus/100.000 kelahiran hidup.^{2,3} Insiden atresia bilier dilaporkan tertinggi di Asia Pasifik. Di Asia Pasifik dilaporkan insiden atresia bilier 10-37 kasus/100.000 kelahiran hidup.^{4,5}

Penyebab terjadinya atresia bilier belum diketahui hingga saat ini. Ada beberapa teori penyebab atresia bilier di antaranya teori virus, toksin, dan faktor genetik.¹ Pada atresia bilier, terjadi proses nekroinflamasi yang menyebabkan obliterasi dari duktus bilier ekstrahepatik dan obstruksi aliran empedu. Hal ini menyebabkan kolestasis dan kerusakan hati kronis.⁶

Terdapat tiga klasifikasi utama atresia bilier berdasarkan gambaran makroskopis, yaitu tipe I yang ditandai dengan obliterasi duktus biliaris komunis dengan duktus di bagian proksimal tetap paten, tipe II ditandai dengan atresia duktus hepatis dengan struktur kistik pada porta hepatis, dan tipe III (>90% pasien) yang ditandai dengan atresia duktus hepatis kanan dan kiri hingga mencapai porta hepatis. Atresia bilier tipe III perlu dibedakan dengan hipoplasia bilier intrahepatik yang terdiri atas kelompok kelainan yang tidak dapat disembuhkan melalui operasi.⁷ Umumnya, pasien mengalami atresia bilier tipe III yang juga disebut sebagai *non-correctable type*.⁶

Pada tahun 1959, prosedur hepatoportoenterostomi, yang dikenal sebagai prosedur Kasai pertama kali dipublikasikan. Prosedur ini menjadi jalan keluar untuk pasien dengan *non-correctable type*. Setelah portoenterostomi, drainase bilier hanya dapat tercapai pada 50% pasien. Prosedur ini sebaiknya dilakukan sebelum usia 2 bulan. Drainase bilier hanya tercapai pada 7% pasien jika prosedur dilakukan setelah usia 4 bulan. Ikterus yang tidak membaik setelah portoenterostomi atau pasien dengan komplikasi akibat penyakit hati kronis yang berkaitan dengan atresia bilier umumnya membutuhkan transplantasi hati sebelum usia bayi mencapai 1 tahun.¹

Tingkat kesuksesan prosedur Kasai bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk usia saat operasi. Bayi dengan usia lebih tua, terutama lebih dari 90 hari, mengalami penurunan tingkat kelangsungan hidup (*survival rate*).⁸ Beberapa tahun terakhir ini, penggunaan steroid sebagai terapi adjuvan menjadi populer digunakan untuk penanganan atresia bilier pascaoperasi. Penggunaan

steroid diharapkan dapat mengurangi inflamasi dan edema periduktal sehingga meningkatkan drainase bilier sehingga menyebabkan bayi dapat bebas ikterus. Akan tetapi, keberhasilan penggunaan steroid ini belum dapat dibuktikan dan pemberian steroid secara rutin dapat memberikan efek samping.⁹ Studi ini dilakukan untuk mengevaluasi bukti terbaru pemberian steroid dalam meningkatkan *bilirubin clearance* pada pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai.

Kasus

Bayi laki-laki 3 bulan datang dengan keluhan kuning di seluruh tubuh sejak pasien berusia 1,5 bulan. Terkadang BAK pasien pekat seperti teh. Buang air besar (BAB) pasien berwarna dempul secara terus menerus sejak pasien berusia 7 hari. Pasien tetap tampak aktif selama sakit. Pasien memiliki riwayat kuning pada usia 7 hari. Kuning terlihat pada mata pasien. Ibu menyusui pasien sampai usia 7 hari karena ASI yang keluar sedikit, kemudian digantikan dengan susu formula Pregestimil®. Pasien diperiksa dan dikatakan hiperbilirubinemia. Pasien menjalani fototerapi selama 5 hari, kemudian kuning hilang. Pasien terdiagnosis atresia bilier pada saat pasien berusia 2 bulan 2 hari setelah melalui pemeriksaan darah dan USG hati dua fase didapatkan gambaran obstruksi bilier. Pasien kemudian direncanakan untuk menjalani kolangiografi intraoperatif, didapatkan gambaran sesuai atresia bilier dan pasien menjalani prosedur Kasai pada usia 3 bulan 1 hari.

Saat diperiksa, pasien dalam perawatan hari kedelapan pasca prosedur Kasai. Pasien sempat muntah hijau satu kali dan BAB hijau satu kali, tetapi saat ini BAB sudah berwarna kuning dengan konsistensi lunak.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan pasien tampak ikterik. Tampak luka pascaoperasi dibalut verban pada abdomen pasien. Tidak tampak adanya rembesan. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek.

Pertanyaan klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus, perumusan pertanyaan klinis pada studi ini adalah sebagai berikut: “Apakah pemberian steroid dapat meningkatkan *bilirubin clearance* pada pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai?” Rumusan pertanyaan klinis tertera pada Tabel 1.

Metode penelusuran literatur

Pencarian literatur dilakukan pada 19 Oktober 2018 sesuai dengan kata kunci melalui tiga pangkalan data PubMed[®], Scopus[®], dan Cochrane[®]. Kata kunci yang dipakai adalah “Atresia Biliar”, “Hepatoportoenterostomi”, “Steroid”, dan “*Bilirubin clearance*” dengan tambahan sinonim terkait. Seluruh kata kunci dikombinasikan dengan *Boolean operators*. Hasil pencarian dibatasi dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi pada studi ini meliputi 1) relevan dengan PICO; 2) bahasa Inggris; 3) berupa studi terapeutik dan *original study*; 4) penelitian RCT, meta-analisis, dan *systematic review*; 5) penelitian dilakukan pada manusia. Kriteria eksklusi dari studi ini adalah 1) literatur tidak tersedia dalam bentuk *full text*; 2) tidak ada kelompok kontrol pada literatur.

Hasil penelusuran literatur

Saat melakukan penelusuran literatur, ditemukan

sebanyak 77 artikel dari 3 pangkalan data, yaitu PubMed[®], Scopus[®], dan Cochrane[®]. Selanjutnya, dilakukan seleksi melalui skrining judul dan abstrak berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Setelah dilakukan skrining judul dan abstrak, didapatkan 27 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 27 artikel tersebut, dilakukan penyaringan artikel ganda antar pangkalan data sehingga didapatkan 3 artikel yang dapat ditelaah secara kritis. Proses seleksi artikel tertera pada Gambar 1.

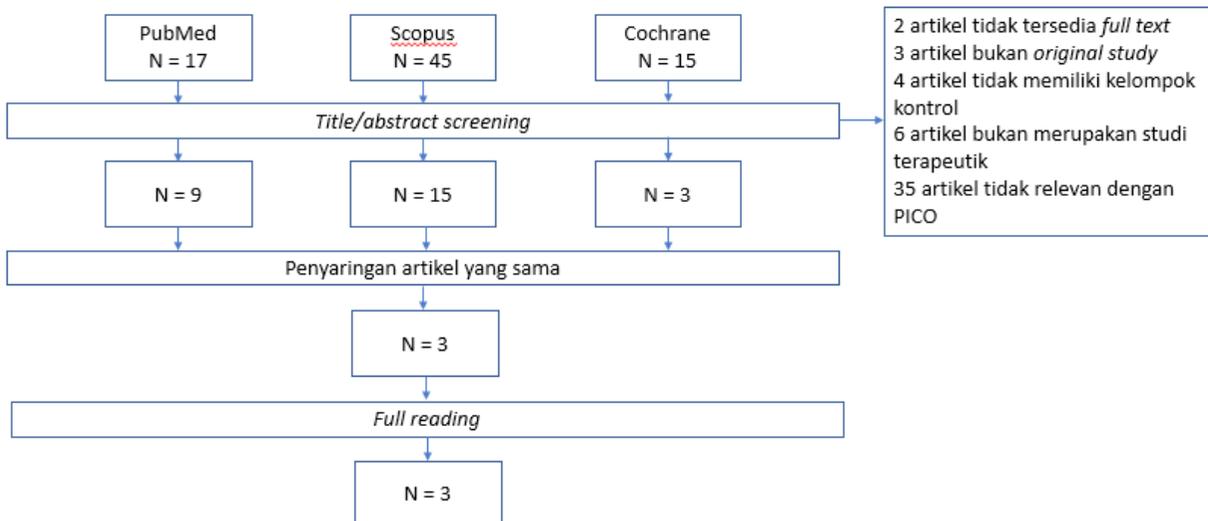
Literatur yang telah terpilih akan ditelaah secara kritis. Pada studi ini terdapat 3 studi meta-analisis yang akan ditelaah secara kritis (Tabel 2).

Telaah kritis

Tiga artikel yang melewati proses seleksi selanjutnya akan ditelaah secara kritis untuk menguji *validity*, *importance*, dan *applicability* (VIA). Telaah kritis dilakukan menggunakan formulir telaah kritis artikel dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* tahun 2011.

Tabel 1. Perumusan pertanyaan klinis

	<i>Patient</i>	<i>Intervention</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>
PICO	Atresia bilier pasca prosedur Kasai	Steroid	Nonsteroid	<i>Bilirubin clearance</i>
Aspek klinis	Terapi			
Tipe studi	Meta-analisis, <i>systematic review</i> , dan <i>randomised controlled trial</i> (RCT)			



Gambar 1. Alur pencarian naskah, kriteria inklusi, dan eksklusi

Telaah validitas / *validity*

Tabel 3 di bawah ini berisi telaah kritis aspek validitas untuk artikel Qiu dkk (2018),⁸ Zhang dkk (2017),¹⁰ dan Chen dkk (2015).⁹

Telaah kepentingan / *importancy*

Setelah ditelaah berdasarkan aspek validitas, dilakukan telaah kepentingan yang tertera pada Tabel 4.

Telaah kemampuserapan / *applicability*

Ketiga studi ditelaah lebih lanjut berdasarkan aspek kemampuserapan. Penelaahan dilakukan dengan menilai kesesuaian karakteristik sampel studi dengan pasien di dalam kasus. Hasil telaah kritis aspek kemampuserapan tertera pada Tabel 5.

Pembahasan

Desain dan karakteristik studi

Desain dan karakteristik studi pada tiga studi meta-analisis yang dievaluasi ini tertera pada Tabel 6.

Mekanisme kerja steroid

Terdapat dua kemungkinan mekanisme kerja

steroid sebagai terapi pada atresia bilier, yaitu meningkatkan aliran empedu dan koleresis, serta efek antiinflamasi secara sistemik pada hati maupun secara lokal pada area anastomosis.¹² Penelitian yang dilakukan pada tikus, dijelaskan bahwa efek koleresis terjadi melalui induksi aktivitas Na⁺-K⁺ ATPase yang menyebabkan peningkatan transport elektrolit sehingga menstimulasi aliran empedu yang bergantung pada konsentrasi garam empedu^{12,13} Ketika steroid diberikan dengan dosis tinggi, steroid memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresi sehingga mengurangi edema dan deposisi kolagen, menghambat pembentukan *scar*, dan menghambat migrasi monosit dan limfosit.¹³

Efektivitas pemberian steroid pada pasien atresia bilier pasca Prosedur Kasai

Manifestasi pada atresia bilier terjadi akibat inflamasi dan kolangiopati yang menyebabkan obstruksi lumen duktus bilier ekstrahepatik dan menyebabkan ikterus kolestasis pada minggu awal kehidupan.¹⁴ Glukokortikoid diketahui dapat menekan respons inflamasi. Hal ini berperan dalam patogenesis beberapa kasus atresia bilier.⁸

Ekspresi transporter asam empedu ditingkatkan oleh glukokortikoid dan menyebabkan peningkatan resirkulasi enterohepatik disertai supresi sintesis asam empedu.⁸

Tabel 2. Judul literatur terpilih

	Qiu JL (2018) ⁸	Zhang MZ (2017) ¹⁰	Chen Y (2015) ⁹
Judul	<i>Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure</i>	<i>Adjuvant steroid treatment following Kasai posteroenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis</i>	<i>Postoperative steroid therapy for biliary atresia: systematic review and meta-analysis</i>
Jenis studi	Systematic review dan meta-analisis	Meta-analisis	Systematic review dan meta-analisis

Tabel 4. Hasil telaah kritis aspek *importance*

Literatur (tahun)	Jenis	Total Studi	OR/RR	95% CI	p	Kesimpulan	Level of Evidence
Qiu JL (2018)	Meta-analisis	8	2,41	1,44-4,04	.14	Penting	1
Zhang MZ (2017)	Meta-analisis	9	1,32*	0,995-1,76	<0,01	Penting	1
Chen Y (2015)	Meta-analisis	7	1,51	0,95-2,41	0,08	Penting	1

*Relative risk pada durasi *follow up* 6 bulan

Tabel 3. Telaah kritis aspek validitas meta-analisis

Parameter	Qiu JL (2018) ⁸	Zhang MZ (2017) ¹⁰	Chen Y (2015) ⁹
Kejelasan PICO	Ya. Pertanyaan klinis dijelaskan dalam introduksi, yaitu mengenai efek kombinasi <i>ursodeoxycholic acid</i> (UDCA) dan glukokortikoid pasca prosedur Kasai pada pasien atresia bilier.	Ya. Pertanyaan klinis dijelaskan dalam introduksi, yaitu mengenai evaluasi terapi steroid setelah Kasai <i>portoenterostomy</i> (KPE) pada pasien atresia bilier dengan fokus pada efek steroid jangka pendek dan menengah.	Ya. Pertanyaan klinis dijelaskan dalam introduksi, yaitu mengenai efek steroid pada drainase bilier pasca hepato-portoenterostomi pada pasien atresia bilier.
Strategi pencarian komprehensif untuk menemukan artikel relevan	Pencarian studi dilakukan sampai Mei 2017 dengan Bahasa Inggris atau Cina pada pangkalan data Medline, PubMed, Cochrane, EMBASE, CNKI, CBM-disc, dan VIP.	Pencarian studi dilakukan pada pangkalan data PubMed, Embase, Cochrane Library, dan 3 pangkalan data besar di Cina dan Jepang, meliputi CNKI, Wanfang, dan CiNii pada 15 Agustus 2015 tanpa pembatasan bahasa. Selain itu, dilakukan penelusuran studi yang dipublikasi sebelum Agustus 2015 secara manual.	Pencarian studi dilakukan oleh 2 <i>reviewer</i> dari Januari 1968 sampai Agustus 2014 pada pangkalan data MEDLINE, EMBASE, Google scholar, dan Cochrane. Dilakukan pengecekan <i>reference list</i> . Tidak ada pembatasan bahasa dalam pencarian.
Kejelasan kriteria inklusi dan eksklusi	Kriteria inklusi: 1) <i>Clinical trial</i> ; 2) pasien dengan atresia bilier; 3) intervensi utama berupa kombinasi UDCA dan glukokortikoid; 4) <i>outcome</i> studi berupa kadar bilirubin serum pascaoperasi dan persentase pasien dengan kolangitis; 5) studi memiliki data yang cukup untuk estimasi <i>odds ratio</i> (OR) atau <i>relative risk</i> (RR). Kriteria eksklusi: 1) penelitian pada hewan; 2) studi etiologi dan patogenesis	Kriteria inklusi: 1) studi original; 2) studi kohort atau <i>clinical trial</i> ; 3) menilai efek terapi steroid setelah KPE terhadap <i>jaundice free rate</i> dan/ atau <i>native liver survival rate</i> atau informasi sejenis. Kriteria eksklusi tidak dicantumkan dalam studi.	Kriteria inklusi: 1) melaporkan hasil terapi steroid untuk bayi yang menjalani hepato-portoenterostomi; 2) mengandung data komparatif untuk kelompok steroid dan nonsteroid; 3) melaporkan <i>outcome</i> yang disebutkan di atas; 4) <i>full paper</i> . Kriteria eksklusi: 1) regimen steroid inkonsisten 2) membandingkan kombinasi steroid dengan terapi adjuvan; 3) tidak memiliki data yang cukup untuk menghitung OR; 4) studi yang tumpang tindih dari institusi yang sama
Kejelasan kriteria penilaian kualitas studi yang disertakan	Studi terpilih dinilai oleh 2 orang secara independen menggunakan skala Newcastle-Ottawa untuk studi tidak terandomisasi pada meta-analisis. Untuk RCT, penilaian menggunakan skor Jadad.	Studi terpilih dinilai oleh 2 orang secara independen menggunakan <i>Egger's regression asymmetry test</i> atau <i>Begg's rank correlation set</i> untuk menilai bias pada publikasi.	Studi terpilih dinilai dengan skala Newcastle-Ottawa. Untuk RCT, penilaian dilakukan dengan menggunakan skor Jadad.
Kesamaan hasil antarstudi	Tidak didapatkan hasil antarstudi yang heterogen. ($I^2 = 36\%$, $p = 0.0008$)	Didapatkan hasil antar studi yang heterogen. ($I^2 = 72,6\%$, $p = 0,000$)	Tidak didapatkan hasil antarstudi yang heterogen. ($I^2 = 30\%$, $p = 0,08$)
<i>Level of evidence</i>	1	1	1
Hasil	Valid	Valid	Valid

Tabel 5. Telaah kritis aspek kemampooterapan

Parameter	Qiu JL (2018) ⁸	Zhang MZ (2017) ¹⁰	Chen Y (2015) ⁹
Kesesuaian subjek studi dengan kondisi pasien	Pasien yang dimasukkan dalam studi adalah pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai. Rata-rata usia pasien saat prosedur adalah <90 hari.	Pasien yang dimasukkan dalam studi adalah pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai.	Pasien yang dimasukkan dalam studi adalah pasien dengan atresia bilier pasca prosedur Kasai dengan rata-rata usia saat prosedur <90 hari, kecuali satu studi.
Ketersediaan obat, fasilitas, keahlian, dan biaya yang diperlukan	Ya. Kombinasi <i>ursodeoxycholic acid</i> dan glukokortikoid tersedia di Indonesia dan ditanggung oleh BPJS. ¹¹	Ya. Steroid meliputi prednisolon, metilprednisolon, dan deksametason tersedia di Indonesia dan ditanggung oleh BPJS. ¹¹	Ya. Steroid meliputi prednisolon, metilprednisolon, dan deksametason tersedia di Indonesia dan ditanggung oleh BPJS. ¹¹
Hasil	Dapat diterapkan	Dapat diterapkan	Dapat diterapkan

Tabel 6. Desain dan karakteristik studi

Literatur	Sampel	Kelebihan	Kelemahan
Qiu JL (2018) ⁴	312 pasien diberikan terapi UDCA + GC dan 218 pasien diberikan terapi lainnya.	Secara independen dinilai oleh dua ahli yang berpengalaman. Membandingkan kombinasi steroid dan UDCA terhadap plasebo atau intervensi lain.	Jumlah <i>trial</i> sedikit. Beberapa studi tidak <i>double-blinded</i> dan tidak menjelaskan metode randomisasi. Terdapat kemungkinan bias dalam seleksi.
Zhang MZ (2017) ⁶	998 pasien digunakan sebagai sampel. 556 sampel dari studi yang membandingkan terapi steroid dengan plasebo atau nonsteroid dan 432 sampel dari studi yang membandingkan efek steroid dosis tinggi dan dosis rendah.	Pencarian literatur menggunakan Bahasa Inggris, Cina, dan Jepang. Sampel besar dan beragam. Dilakukan analisis periode <i>follow up</i> setelah prosedur Kasai. Tidak ada tanda bias pada publikasi.	Data insufisien untuk melakukan analisis dosis regimen steroid, waktu pemberian steroid inisial, dan cara penurunan dosis. Heterogenisitas sedang ($I^2=72,6\%$).
Chen Y (2015) ⁵	487 pasien terdiri atas 259 kasus menerima terapi nonsteroid dan 228 kasus menerima terapi steroid setelah prosedur Kasai.	Studi memberikan rekomendasi dosis dan durasi pemberian regimen steroid. Terdapat analisis pemberian steroid pada kelompok usia tertentu.	Data <i>native-liver survival rate</i> terbatas. Jumlah sampel sedikit, desain studi bervariasi dengan regimen steroid yang berbeda.

Berdasarkan meta-analisis oleh Qiu dkk⁸ (2018) didapatkan terapi steroid yang dikombinasikan dengan UDCA dapat meningkatkan *jaundice clearance* pascaoperasi yang lebih baik dibandingkan kelompok plasebo maupun tanpa intervensi (*pooled* OR 2,41; 95% CI 1,44 – 4,04; $z=3,34$; $p=0,0008$).

Berdasarkan meta-analisis Chen dkk⁹ (2015), tidak ditemukan peningkatan *jaundice clearance* secara statistik pada kelompok steroid (*pooled* OR 1,51; 95%

CI 0,95 – 2,41; $p=0,08$; $I^2=30\%$). Akan tetapi, pada meta-analisis tersebut dilakukan analisis subgrup yaitu pemberian terapi steroid dosis sedang-tinggi (4–5 mg/kg/hari) dapat meningkatkan *jaundice clearance* pada *follow up* selama 6 bulan (*pooled* OR 1,59; 95% CI 1,03 – 2,45; $p=0,04$; $I^2=0\%$). Dilakukan pula analisis subgrup yang menunjukkan pemberian steroid dosis sedang-tinggi lebih terlihat pada pada bayi yang menjalani prosedur Kasai pada usia 70 hari (*pooled* OR

1,86; 95% CI 1,8 – 3,22; $p=0,03$; $I^2=0\%$).

Pada meta-analisis Zhang dkk¹⁰ (2017), didapatkan terapi steroid sebagai adjuvan setelah prosedur Kasai dapat meningkatkan *jaundice clearance* untuk sekitar 1 tahun. Terapi steroid diketahui meningkatkan *jaundice clearance* 6 bulan setelah prosedur Kasai (*pooled RR* 1,32; 95% CI 0,995 – 1,76) pada analisis 9 studi. Terdapat heterogenitas sedang di antara 9 studi tersebut ($I^2=72,6\%$, $p<0,01$). Asosiasi yang signifikan ditemukan pada *follow up* 1 tahun setelah prosedur Kasai (*RR* 1,35; 95% CI 1,12 – 1,61) berdasarkan tiga studi tanpa heterogenitas ($I^2=0,0\%$, $p=0,91$). Akan tetapi, observasi tersebut tidak ditemukan setelah 2 tahun *follow up* (*pooled RR* 0,82; 95% CI 0,55-1,22; $p=0,82$; $I^2=0,0\%$) berdasarkan 2 studi.

Terdapat dua penelitian dengan kualitas studi tertinggi yang dilakukan oleh Bezerra dkk¹⁴ (2014) dan Davenport dkk¹⁵ (2013). Kedua studi tersebut dianalisis pada meta-analisis oleh Chen dkk⁹ (2015) dan Zhang dkk¹⁰ (2017). Pada penelitian Bezerra dkk¹⁴ (2014) tidak ditemukan adanya peningkatan *jaundice clearance* yang signifikan secara statistik pada *follow up* selama 6 bulan, yaitu 59% (41/70) pada kelompok terapi steroid dan 49% (34/70) pada kelompok nonsteroid (*adjusted RR* 1,14; 95% CI 0,83 – 1,57; $p=0,34$).^{12,14} Pada analisis subgrup yang meliputi 76 pasien yang berusia kurang dari 70 hari pada saat prosedur Kasai, didapatkan perbedaan yang tidak signifikan secara statistik, yaitu 72% (28/39) pada kelompok steroid dan 57% (21/37) pada kelompok plasebo (*RR* 1,23; 95% CI 0,79 – 1,89; $p=0,36$).¹⁴ Pada penelitian tersebut telah ditemukan adanya perbedaan sebanyak 10%, namun *power* yang digunakan pada penelitian tersebut sebesar 25%. Berdasarkan perhitungan, dibutuhkan sekitar 300 pasien untuk mencapai signifikansi secara statistik. Akan tetapi, jumlah tersebut sulit dicapai mengingat insidensi atresia bilier yang rendah. Regimen yang digunakan pada penelitian tersebut adalah metilprednisolon intravena 4mg/kg/hari dimulai pada hari pertama sampai ketiga, dilanjutkan dengan prednisolon oral 4 mg/kg/hari pada hari ke-4 sampai ke-14, kemudian dilakukan penurunan dosis sampai minggu ke-14.⁹

Pada penelitian Davenport dkk¹⁵ (2013), dilakukan pengolahan data mentah dan ditemukan hasil yang signifikan secara statistik pada pasien dengan usia kurang dari 70 hari, yaitu 66% (41/62) pada kelompok steroid dan 52% (47/91) pada kelompok nonsteroid (*RR* 1,28; $X^2=3,1$; $p=0,037$).¹² Pada penelitian tersebut,

kelompok steroid dosis sedang-tinggi diberikan prednisolon oral dengan dosis inisial 5 mg/kg/hari pada hari ke-5 pascaoperasi sampai hari ke-9, lalu dilakukan penurunan dosis menjadi 4 mg/kg/hari pada hari ke-10 sampai ke-14, 3 mg/kg/hari pada hari ke-15 sampai ke-19, 2 mg/kg/hari pada hari ke-20 sampai ke-24, dan 1 mg/kg/hari pada hari ke-25 sampai ke-29 diikuti dengan pemberian hidrokortison 2,5 mg/kg sebanyak dua kali sehari pada hari ke-30 sampai hari ke-32 dan hidrokortison 2,5 mg/kg sebanyak satu kali sehari pada hari ke-33 sampai ke-35. Pada kelompok steroid dosis rendah, diberikan prednisolon oral dengan dosis inisial 2 mg/kg/hari pada hari ke-7 pascaoperasi sampai hari ke-21 diikuti dengan penurunan dosis menjadi 1 mg/kg/hari pada hari ke-22 sampai ke-28. Total dosis prednisolon oral yang diterima oleh kelompok steroid dosis sedang-tinggi sebanyak 75 mg/kg dan kelompok steroid dosis rendah sebanyak 37 mg/kg.

Dosis dan durasi pemberian steroid

Tidak terdapat konsensus yang menentukan dosis standar dalam pemberian terapi steroid dan tidak terdapat pula konsensus yang menentukan regimen steroid dosis tinggi maupun dosis rendah.^{9,15} Pada meta-analisis oleh Chen dkk⁹ (2015) terdapat 6 studi yang memberikan terapi steroid dosis sedang-tinggi, tetapi 2 studi memberikan regimen dosis inisial sangat tinggi (metilprednisolon 10 mg/kg/hari) sehingga meningkatkan heterogenitas. Oleh karena itu, dilakukan analisis pada empat studi lainnya yang menggunakan dosis steroid sedang-tinggi (prednisolon 4–5 mg/kg/hari). Berdasarkan analisis pada 4 studi yang memberikan steroid dosis sedang-tinggi (4–5 mg/kg/hari), didapatkan *jaundice clearance* yang lebih tinggi (60.6%, 97/160) pada 6 bulan pasca prosedur Kasai dibandingkan kontrol (50%, 99/198) (*pooled OR* 1,59; 95% CI 1,03 – 2,45; $p=0,04$; $I^2=0\%$).

Pada meta-analisis tersebut, durasi pemberian steroid memiliki variabilitas yang besar, yaitu satu sampai empat bulan. Waktu pemberian dosis inisial beragam, mulai dari 5 sampai 21 hari dengan waktu penurunan dosis mulai dari 28 hari sampai 14 minggu. Karena variasi durasi pemberian steroid yang besar, sulit untuk menarik kesimpulan. Menurut meta-analisis tersebut, tidak ditemukan adanya perbedaan efektivitas antara durasi terapi yang lebih pendek maupun lebih lama jika diamati secara umum, tetapi dianjurkan durasi terapi steroid yang lebih pendek

agar paparan terhadap steroid lebih rendah. Regimen steroid yang dianjurkan pada meta-analisis tersebut adalah prednisolon 4–5 mg/kg/hari selama 1–2 minggu diikuti dengan setidaknya 4 minggu penurunan dosis.⁹

Analisis dosis steroid oleh Zhang dkk¹⁰ (2017) tidak dapat dilakukan karena data dari studi yang diambil tidak mencukupi. Terdapat dua studi pada meta-analisis tersebut yang membandingkan efek terapi steroid dosis tinggi dengan dosis rendah. Salah satu studi memberikan prednisolon intravena satu minggu setelah operasi pada kelompok steroid dosis sedang-tinggi dengan dosis inisial 4 mg/kg diikuti dengan penurunan dosis menjadi 3 mg/kg dan 2 mg/kg setiap 3 hari. Setelah itu, diberikan prednisolon oral selama 8 – 12 minggu yang dimulai dengan dosis 4 mg/kg dengan penurunan dosis secara gradual sampai pasien bebas ikterus (*bilirubin* direk <20 µmol/L). Pada kelompok steroid dosis rendah, diberikan prednisolon dengan dosis inisial 4 mg/kg/hari dengan penurunan dosis menjadi 2 mg/kg/hari selama satu sampai dua minggu.¹³ Waktu pemberian dosis inisial steroid dan strategi penurunan dosis tidak dapat dianalisis karena kedua hal tersebut tidak konsisten pada studi yang dianalisis.¹⁰

Usia pemberian steroid

Pada meta-analisis oleh Chen dkk⁹ (2015) ditemukan *jaundice clearance* pada bayi dengan usia kurang dari 70 hari yang diberikan steroid dosis sedang-tinggi (68,3%, 69/101) lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol (53,1%, 68/128) (*pooled OR* 1,86; 95% CI 1,8 – 3,22; *p*=0,03; *I*²=0%). Pemberian steroid pada anak usia kurang dari 70 hari yang telah dioperasi dapat meningkatkan *jaundice clearance*. Pada meta-analisis Qiu dkk⁸ (2018), rata-rata pasien pada sampel adalah 90 hari. Ditemukan peningkatan *bilirubin clearance* dengan kombinasi steroid dan UDCA.

Efek samping terapi steroid

Pada literatur ditemukan kasus dengan efek samping yang jarang berupa retensi cairan, perdarahan gastrointestinal akibat rotavirus enteritis pada pasien yang diberikan deksametason, dan satu kasus infeksi meningitis akibat *cytomegalovirus* (CMV) setelah diberikan steroid dosis tinggi. Pada penelitian Bezerra dkk¹⁴ (2014) dikatakan efek samping dapat terjadi

lebih cepat pada kelompok steroid dalam 30 hari pasca KPE, yaitu 37,2% pada kelompok steroid dan 19% pada kelompok plasebo (*p*=0,008).¹² Pada penelitian Davenport dkk¹⁵ (2013), tidak ditemukan adanya efek samping yang serius akibat pemberian steroid.

Kelebihan dan keterbatasan studi

Di dalam laporan kasus berbasis bukti ini, dilakukan telaah kritis terhadap 3 artikel terpilih yang merupakan studi terapi. Ketiga artikel yang ditelaah merupakan studi meta-analisis yang merupakan studi dengan *level of evidence* tertinggi. Limitasi pada studi ini adalah terdapat salah satu meta-analisis yang kemungkinan memiliki bias pada proses seleksi. Studi yang digunakan dalam ketiga meta-analisis menggunakan dosis dan strategi penurunan dosis steroid yang berbeda-beda sehingga sulit untuk menentukan rekomendasi dosis terapi steroid yang dapat diberikan. Ketiga meta-analisis melakukan analisis pada desain studi yang bervariasi.

Kesimpulan

Berdasarkan ketiga meta-analisis dalam laporan ini, penggunaan terapi steroid dosis sedang-tinggi dapat membantu meningkatkan *bilirubin clearance*, terutama pada anak dengan usia kurang dari 70 hari saat prosedur Kasai dilakukan. Pemberian steroid juga dapat meningkatkan *bilirubin clearance* setelah *follow up* jangka pendek (≤ 1 tahun), tetapi tidak ditemukan efek yang signifikan pada *follow up* jangka panjang (≥ 2 tahun). Sulit untuk menentukan durasi pemberian dosis inisial steroid dan penurunan dosis karena variabilitas yang tinggi pada studi yang dianalisis. Pada pasien ini, dapat diberikan regimen terapi steroid sesuai rekomendasi meta-analisis Chen dkk⁹ (2015) karena penggunaan regimen tersebut terbukti meningkatkan *jaundice clearance* dan durasi regimen yang diberikan lebih singkat, yaitu dengan pemberian prednisolon 4-5 mg/kg/hari selama 1-2 minggu, dilanjutkan dengan penurunan dosis selama minimal 4 minggu.

Daftar pustaka

1. Yamataka A, Cazares J, Miyano T. Bilirubin atresia. Dalam: Holcomb GW, Murphy JB, Ostlie DJ. *Ashcraft's pediatric*

1. surgery. Edisi ke-6. London: Saunders Elsevier; 2014.h.580-1.
2. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25.
3. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, Kistler W, dkk. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:299.
4. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, dkk. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr* 2015;166:897.
5. Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, dkk. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117:1147.
6. Leyva-Vega M, Haber BA. Biliary Atresia. Dalam: Bishop WP. *Pediatric Practice: gastroenterology*. Edisi pertama. New York: McGraw-Hill; 2010.h.330.
7. Schwarz SM. Pediatric biliary atresia. Diakses pada 8 Desember 2018. Didapat dari: <https://emedicine.medscape.com/article/927029-overview>.
8. Qiu J, Shao M, Xie W, Li Y, Yang H, Niu M, dkk. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure. *Medicine* 2018;97:e12005.
9. Chen Y, Nah SA, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015;50:1590-4.
10. Zhang MZ, Xun PC, He K, Cai W. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World J Pediatr* 2017;13:20-6.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 328/Menkes/IX/2013 tentang formularium nasional; Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013.h.68,99.
12. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2016;32:193-200.
13. Dong R, Song Z, Chen G, Zheng S, Xiao X. Improved outcome of biliary atresia with postoperative high-dose steroid. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:902431.
14. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, dkk. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1750-9.
15. Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadzic N. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol* 2013;59:1054-8.