

# Pengaruh Atresia Bilier Terhadap Perkembangan Fungsi Kognitif dan Motor pada Anak: Sebuah Tinjauan Sistematis

---

**Jason Theola,\* Jason,\* Prajnadiyan Catwardhana,\*  
Dhiya Athaullah Nurfateen Ashadi,\* Hanifah Oswari\*\***

---

*\*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia*

*\*\*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

## **Abstrak**

**Pendahuluan:** Atresia bilier merupakan penyakit yang paling sering menimbulkan penyakit hati progresif pada anak-anak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa atresia bilier menimbulkan gangguan perkembangan anak, baik secara kognitif maupun motor. Studi ini bertujuan melakukan tinjauan sistematis untuk melihat hubungan antara atresia bilier dan gangguan perkembangan pada anak-anak.

**Metode:** Penelusuran literatur dilakukan pada basis data elektronik (PubMed, Cochrane, dan Scopus) serta telusur tangan. Kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan untuk studi yang akan dipilih. Studi terpilih ditelaah kualitasnya dengan penilaian risiko bias. Hasil masing-masing studi terpilih dirangkum dan dibandingkan dalam sebuah tabel ringkasan.

**Hasil:** Sebanyak sembilan studi relevan diperoleh dari pencarian sistematis melalui pangkalan data elektronik dan sumber eksternal menggunakan kata kunci spesifik. Sebanyak 7 dari 9 studi melaporkan bahwa atresia bilier berpengaruh terhadap gangguan perkembangan anak baik perkembangan kognitif maupun motor.

**Kesimpulan:** Anak dengan atresia bilier dapat mengalami gangguan perkembangan kognitif dan motor. Hubungan intervensi bedah pada anak dengan atresia bilier dengan perkembangan kognitif dan motor anak masih belum jelas. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui perkembangan kognitif dan motor anak atresia bilier sebelum dan setelah dilakukan intervensi bedah.

**Kata kunci:** Atresia bilier, Perkembangan, Kognitif, Motor, Anak

### ***The Effect of Biliary Atresia on the Development of Cognitive and Motor Functions in Children: A Systematic Review***

*Jason Theola, \* Jason, \* Prajnadiyan Catrawardhana, \*  
Dhiya Athaullah Nurfateen Ashadi, \* Hanifah Oswari\*\**

*\*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia  
\*\*Pediatric Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/dr. Cipto  
Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia*

#### **Abstract**

**Introduction.** Biliary atresia is the most common cause of progressive liver disease in children. Studies have shown that biliary atresia causes impairment of cognitive and motor development in children. This study was conducted to establish a systematic review that examines the relationship between biliary atresia and developmental disorders in children.

**Methods.** Literature searching from electronic databases (PubMed, Cochrane, and SCOPUS) and hand searching were performed. Inclusion and exclusion criteria were applied to the selected studies. The selected studies were assessed for the risk of biases of each study. The results of each study were summarized and compared in a summary table.

**Result.** A total of nine relevant studies were obtained from a systematic search through the electronic databases and external resources using specific keywords. Seven of nine studies reported that biliary atresia affects both children's cognitive and motor development.

**Conclusion.** Children with biliary atresia are generally suspected of having impaired cognitive and motor development. The relationship between surgical intervention in children with biliary atresia with cognitive and motor development in children is still unclear. Further studies are needed to determine the cognitive and motor development of children with biliary atresia before and after surgical intervention.

**Keywords:** biliary atresia, development, cognitive, motor, children

## **Pendahuluan**

Atresia bilier merupakan penyakit idiopatik progresif yang menyebabkan obstruksi pada duktus bilier ekstrahepatik. Kelainan tersebut merupakan penyebab tersering penyakit hati progresif pada anak-anak.<sup>1</sup> Angka kejadian atresia bilier dilaporkan bervariasi, yakni 1:10.000 kejadian pada kelahiran hidup di Taiwan dan Jepang, 1:10.000 sampai 1:15.000 kelahiran hidup di Amerika Serikat, dan 1:15.000 sampai 1:20.000 pada kelahiran hidup di Eropa, dengan mayoritas penderitanya adalah bayi perempuan.<sup>2-4</sup>

Hingga saat ini penyebab atresia bilier masih belum diketahui dengan pasti, namun diduga berkaitan dengan faktor genetik dan lingkungan.<sup>5</sup> Penyakit ini mempunyai beberapa faktor risiko yang meliputi kondisi intrauterin, faktor genetik, paparan zat-zat toksik, infeksi virus, serta faktor imunologik. Obstruksi saluran empedu ekstrahepatik dapat

menyebabkan dua efek utama, yaitu gangguan pengangkutan asam empedu pada usus halus dan meningkatnya tekanan duktus bilier. Gangguan pengangkutan asam empedu akan menimbulkan gangguan absorpsi lemak dan vitamin larut lemak yang dapat berakibat pada defisiensi vitamin K dan kegagalan tumbuh pada anak. Selain itu, gangguan eliminasi bilirubin akan meningkatkan kadar bilirubin direk yang menimbulkan pruritus, ikterus, dan urin berwarna seperti teh. Peningkatan tekanan intraduktal akan menyebabkan aliran balik asam empedu ke hati dan dapat berujung pada sirosis hepar.<sup>6</sup>

Selain manifestasi klinis yang telah disebutkan sebelumnya, beberapa penelitian terbaru menunjukkan hubungan antara atresia bilier terhadap gangguan perkembangan anak, baik pada aspek kognitif maupun motor.<sup>1,7</sup> Hal tersebut diduga disebabkan oleh beberapa mekanisme berikut. Kondisi kolestasis dapat menimbulkan lesi otak, terutama pada substan-

sia alba, yang dipercaya sebagai bagian yang berperan penting dalam kecerdasan umum.<sup>8</sup> Selain itu, prosedur bedah mayor, stres fisiologis, dan malnutrisi juga dapat menjadi faktor risiko gangguan perkembangan otak pada anak-anak dengan atresia bilier.<sup>9,10</sup>

Berdasarkan hal tersebut, tinjauan pustaka ini dibuat secara sistematis untuk melihat hubungan antara atresia bilier dan gangguan perkembangan pada anak-anak. Tinjauan pustaka ini menelaah hubungan antara atresia bilier baik sebelum maupun setelah dilakukan intervensi operatif terhadap perkembangan kognitif dan motor pasien anak.

## Metode

PICO (*patient, intervention, comparison, dan outcome*) ditentukan sebagai dasar penelusuran literatur. PICO yang digunakan adalah sebagai berikut:

- P : Anak dengan atresia bilier dengan atau tanpa intervensi pembedahan
- I : -
- C : Anak tanpa atresia bilier
- O : Perkembangan kognitif dan motor anak usia kurang dari 18 tahun

Penelusuran literatur dilakukan pada 18-23 September 2022 dengan kata kunci yang sesuai dengan pertanyaan klinis. Penelusuran literatur menggunakan *boolean OR* dan *AND*. Penelusuran literatur dilakukan pada tiga pangkalan data elektronik, yaitu *PubMed*, *Cochrane*, dan *Scopus*. Selain itu, telusur tangan dari sumber eksternal juga dilakukan untuk memperoleh studi yang relevan. Strategi penelusuran dan kata kunci yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

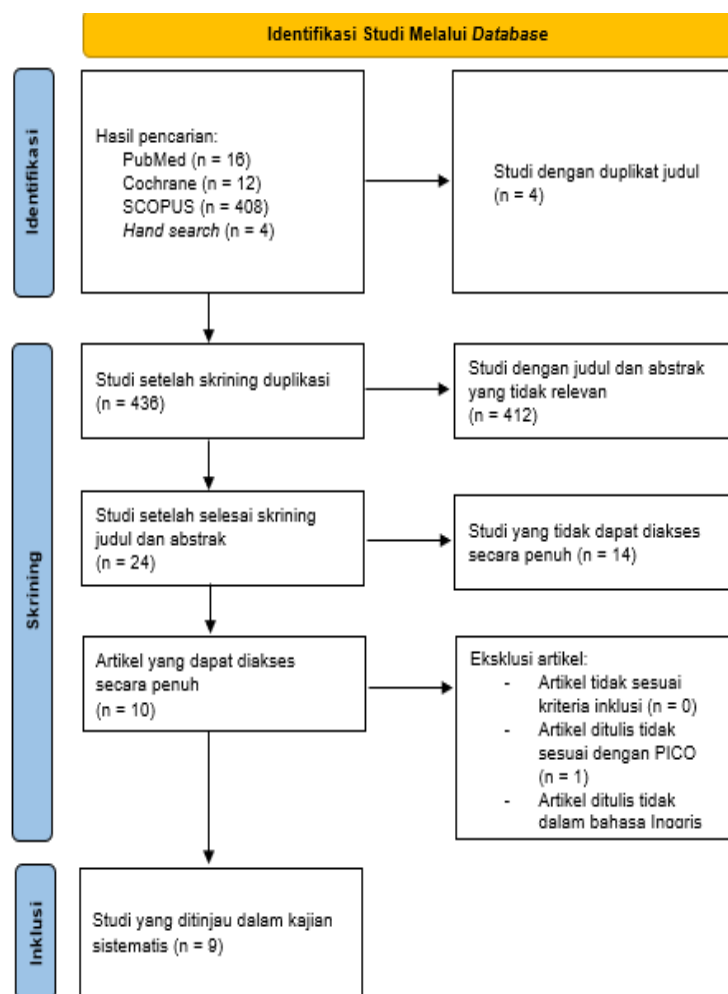
Skrining judul dan abstrak dilakukan

berdasarkan desain studi yang sesuai dengan pertanyaan klinis, yaitu kohort, kasus-kontrol, uji klinis, dan laporan kasus. Telusur tangan (*hand search*) dari mesin telusur *Google* juga dilakukan untuk memperoleh studi yang relevan dari berbagai sumber eksternal. Skrining ganda dilakukan untuk mengeksklusi duplikat artikel. Seleksi *full text* dilakukan berdasarkan ketersediaan artikel *full text*. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria eksklusi meliputi berat badan lahir rendah, toksoplasmosis kongenital, ensefalopati, *fetal alcohol syndrome*, dan faktor lainnya yang menyebabkan gangguan perkembangan kognitif dan motor selain atresia bilier, seperti penyakit neurokognitif dan neuromotorik.

Penilaian risiko bias dan ekstraksi data dilakukan oleh dua orang peneliti. Penilaian kualitas studi kohort dan kasus-kontrol dilakukan dengan menggunakan instrumen *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*,<sup>11</sup> sedangkan untuk studi laporan kasus dinilai kualitasnya menggunakan instrumen *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*.<sup>12</sup> Proses ekstraksi data dilakukan untuk memperoleh data terkait desain studi, tahun dilakukannya studi, jumlah dan usia pasien, intervensi yang telah dilakukan, durasi pemantauan (*follow-up*), instrumen pengukuran, dan hasil studi. Penilaian kualitas studi dan data yang diperoleh dicatat dalam sebuah *spreadsheet*. Bila terdapat ketidaksamaan persepsi, dilakukan jajak pendapat untuk menentukan keputusan. Namun, apabila masih belum mencapai kesepakatan, penentuan hasil dilakukan berdasarkan pihak ketiga yang juga merupakan peneliti.<sup>11,12</sup>

**Tabel 1. Hasil Penelusuran Telaah literatur**

| Database        | Strategi Penelusuran   | Hasil |
|-----------------|--|-------|
| <i>PubMed</i>   | ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) AND ("biliary atresia"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "atresia"[All Fields]) OR "biliary atresia"[All Fields]) AND ("cogn int conf adv cogn technol appl"[Journal] OR "cognitive"[All Fields] OR "motoric"[All Fields]) | 16    |
| <i>Cochrane</i> | #1 children<br>#2 biliary atresia<br>#3 development<br>#1 AND #2 AND #3  | 12    |
| <i>SCOPUS</i>   | ((children) AND (biliary AND atresia) AND ((development) OR (cognitive) OR (motoric)))   | 408   |
| Telusur tangan  | children with biliary atresia AND development  | 4     |



Gambar 1. Diagram PRISMA Skema Penelusuran dan Seleksi Literatur

Tabel 2. Penilaian Kualitas Studi Kohort

| Studi                               | Seleksi                     |                          |                            |                                       | Keterbandingan | Hasil           |                             |                        | Skor | Kualitas |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|------|----------|
|                                     | Sesuai dengan desain kohort | Seleksi kelompok kontrol | Kepastian terhadap paparan | Hasil tidak tampak di awal penelitian |                | Penilaian hasil | Durasi follow-up yang cukup | Jumlah follow-up cukup |      |          |
| Ng VL, dkk. <sup>1</sup> 2018       | ✓                           |                          | ✓                          | ✓                                     | ✓✓             | ✓               | ✓                           | ✓                      | 8    | Baik     |
| Rodijk, dkk. <sup>7</sup> 2020      | ✓                           |                          | ✓                          | ✓                                     | ✓✓             | ✓               | ✓                           | ✓                      | 8    | Baik     |
| Hopkins, dkk. <sup>13</sup> 1995    | ✓                           |                          | ✓                          | ✓                                     | ✓              | ✓               | ✓                           | ✓                      | 7    | Baik     |
| Rodijk, dkk. <sup>14</sup> 2021     | ✓                           |                          | ✓                          | ✓                                     | ✓              | ✓               | ✓                           | ✓                      | 7    | Baik     |
| Burgess DB, dkk. <sup>15</sup> 1982 | ✓                           | ✓                        | ✓                          | ✓                                     | ✓              | ✓               |                             | ✓                      | 7    | Baik     |
| Sun Y, dkk. <sup>16</sup> 2019      | ✓                           | ✓                        | ✓                          | ✓                                     | ✓✓             | ✓               | ✓                           | ✓                      | 9    | Baik     |
| Squires JE, dkk. <sup>17</sup> 2020 | ✓                           |                          | ✓                          | ✓                                     | ✓✓             | ✓               | ✓                           | ✓                      | 8    | Baik     |

Tabel 3. Penilaian Kualitas Studi Kasus-Kontrol

| Studi                           | Seleksi                |                                  |  |   | Keterbandingan | Hasil                      |   |                        | Skor | Kualitas |
|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|--|---|----------------|----------------------------|---|------------------------|------|----------|
|                                 | Definisi kasus adekuat | Tingkat representasi kasus jelas | Seleksi terhadap adap kelompok kontrol | Penyakit tidak tampak di kelompok kontrol |                | Kepastian terhadap paparan | Cara pemasangan Paparan terhadap kontrol dan kasus sama | Laju non-response sama |      |          |
| Caudle, dkk. <sup>18</sup> 2010 | ✓                      | ✓                                |  | ✓   | ✓✓             | ✓                          | ✓   |                        | 7    | Baik     |

Tabel 4. Penilaian Kualitas Studi Laporan Kasus

|  | Chen, dkk. <sup>19</sup> 2019 |
|--|-------------------------------|
| Apakah pertanyaan studi atau tujuan penelitian disebutkan secara jelas?  | Tidak                         |
| Apakah populasi studi dideskripsikan secara lengkap?   | Ya                            |
| Apakah kasus tersebut runut?   | Ya                            |
| Apakah subyek dapat dibandingkan?  | Ya                            |
| Apakah intervensi dijelaskan secara jelas?   | Ya                            |
| Apakah pengukuran hasil dijelaskan secara jelas, absah, dapat dipercaya, dan diimplementasikan secara konsisten pada semua subyek? | Ya                            |
| Apakah jangka waktu pemantauan cukup?  | Ya                            |
| Apakah metode statistik dijelaskan dengan baik   | Tidak                         |
| Apakah hasil studi dijelaskan dengan baik?   | Ya                            |
| Kualitas studi   | Baik                          |

## Hasil

Proses pencarian dan seleksi literatur disajikan dalam bentuk diagram PRISMA seperti pada Gambar 1. Dari 440 artikel awal yang diperoleh, terdapat 9 studi relevan yang terdiri atas 7 studi kohort, 1 studi kasus-kontrol, dan 1 studi laporan kasus yang diikutsertakan dalam kajian sistematis. Penilaian kualitas studi kohort dan kasus-kontrol disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3, sedangkan penilaian kualitas studi laporan kasus disajikan pada Tabel 4. Berdasarkan kriteria NOS dan NHLBI, seluruh studi mempunyai kualitas yang baik.

Keseluruhan studi yang didapat telah memenuhi kriteria inklusi dan sesuai dengan PICO. Usia subjek pada seluruh studi sangat beragam, mulai dari balita hingga usia 12 tahun. Sebanyak 6 studi melibatkan subjek yang telah menjalani operasi Kasai portoenterostomi, sedangkan 3 studi lainnya melibatkan subjek yang telah menjalani transplantasi hati. Pengukuran hasil menggunakan instrumen yang berbeda dengan durasi pemantauan yang juga beragam. Karakteristik masing-masing studi disajikan pada Tabel 5 dan ringkasan studi

disajikan pada Tabel 6.

## Diskusi

Berdasarkan uraian pada Tabel 6, sebanyak 7 dari 9 studi menunjukkan bahwa atresia bilier dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada anak-anak. Gangguan perkembangan juga meliputi keterlambatan fungsi kognitif dan motor. Namun, 2 dari 9 studi tidak menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara atresia bilier terhadap perkembangan anak. Selain itu, masih belum dapat ditemukan hubungan pasti antara prosedur operatif, baik transplantasi hati maupun prosedur Kasai, terhadap gangguan perkembangan anak-anak penderita atresia bilier.

Gangguan perkembangan kognitif yang dapat diamati pada studi ini beragam meliputi kemampuan mental, sikap, dan IQ. Studi Ng, dkk.,<sup>1</sup> Hopkins, dkk.,<sup>13</sup> dan Sun, dkk.<sup>16</sup> menunjukkan bahwa gangguan kognitif yang dialami anak dengan atresia bilier terjadi pada aspek kemampuan mental, sementara Caudle, dkk.<sup>18</sup> menunjukkan gangguan kogni-

Tabel 5. Karakteristik Studi

| Studi                               | Desain        | Subjek   | Intervensi Bedah       | Durasi Pemantauan   | Instrumen Pengukuran Hasil   |
|-------------------------------------|---------------|--|------------------------|---|--|
| Ng VL, dkk. <sup>1</sup> 2018       | Kohort        | Anak berusia 1 tahun dan 2 tahun dengan atresia bilier (n = 148)   | Kasai portoenterostomi | Hingga usia 1 tahun atau 2 tahun sesuai kelompok percobaan          | <i>The Bayley Scales of Infant Development</i> untuk anak dengan usia 3-28 bulan, <i>2nd edition</i> (BSIDII) untuk anak dengan usia 1-42 bulan, dan <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition</i> (Bayley-III) untuk anak dengan usia 1-42 bulan.   |
| Rodijk LH, dkk. <sup>7</sup> 2019   | Kohort        | Anak berusia 6-12 tahun dengan atresia bilier (n = 46)             | Kasai portoenterostomi | Hingga usia 6 sampai 13 tahun                                       | <i>The Movement Assessment Battery for Children</i> , <i>Wechsler Intelligence Scale for Children third edition</i> , <i>Test of Everyday Attention for Children</i> , <i>Auditory Verbal Learning Test</i> , <i>Beery-Buktenice Developmental Test of Visual-Motor Integration 6th edition</i> , <i>Test of Visual Perceptual Skills 3rd edition</i> , <i>Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome for Children</i> , <i>ADHD-vragenlijst in Dutch</i> , <i>the Child Behavior Checklist for Children aged 6-18</i> , and <i>the Behavior Rating Inventory of Executive Function questionnaire</i> |
| Hopkins J, dkk. <sup>13</sup> 1995  | Kohort        | Anak berusia kurang dari tiga tahun dengan atresia bilier (n = 14) | Transplantasi Hati     | 3 Bulan   | <i>Skor Bayle's Score of Infant Development</i> (1969) untuk anak dengan usia 3-28 bulan   |
| Rodijk LH, dkk. <sup>14</sup> 2021  | Kohort        | Balita dengan atresia bilier (n = 35)                              | Kasai portoenterostomi | Hingga diagnosis atresia bilier ditegakkan                          | <i>General Movement Optimality Score</i> (GMOS) dan <i>Motor Optimality Score</i> (MOS)  |
| Burgess DB, dkk. <sup>15</sup> 1982 | Kohort        | Anak dengan atresia bilier (n = 20)                                | Kasai portoenterostomi | Tidak dijelaskan  | <i>Bayley Scales of Infant Development</i> untuk anak dengan usia 3-28 bulan, <i>McCarthy Scales of Children's Abilities</i> untuk usia 2½-8½ tahun, dan <i>Revised Yale Developmental Schedules</i>   |
| Sun, Y dkk. <sup>16</sup> 2019      | Kohort        | Anak resipien transplantasi hati berumur 5 sampai 2 tahun (n = 54) | Transplantasi hati     | 1 minggu sebelum transplantasi sampai 1 tahun setelah transplantasi | <i>Bayley Scale of Infant Development-II</i> (BSID-II)   |
| Squires JE, dkk. <sup>17</sup> 2020 | Kohort        | Anak berusia 3-12 tahun dengan atresia bilier (n = 93)             | Kasai portoenterostomi | Setiap tahunnya hingga usia 12 tahun                                | <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3rd edition</i> (WPPSI-III) dan <i>Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition</i> (WISC-IV)  |
| Caudle, dkk. <sup>18</sup> 2010     | Kasus-kontrol | Bayi usia rata-rata 7,8 bulan (n = 15)                             | Transplantasi hati     | Tidak dijelaskan  | <i>Mullen Scales of Early Learning</i>   |
| Chen Y, dkk. <sup>19</sup> 2019     | Laporan kasus | Bayi kembar monozigot  | Kasai portoenterostomi | 16 bulan  | Perkembangan motor dan kognitif  |

tif pada aspek bahasa dan studi Rodijk dkk.<sup>7</sup> menyimpulkan gangguan kognitif berupa IQ yang lebih rendah dan atensi yang terganggu pada anak dengan atresia bilier. Selain itu, studi Chen, dkk.<sup>19</sup> menunjukkan gangguan kognitif berupa keterlambatan fungsi pendengaran, pengecap, dan bicara. Namun, berbeda dengan hasil tersebut, studi Burgess, dkk.<sup>15</sup> dan Squires, dkk.<sup>17</sup> menunjukkan bahwa atresia bilier tidak berpengaruh pada gangguan perkembangan anak baik kognitif maupun

motor. Pada studi Burgess, dkk.,<sup>15</sup> hasil tes perkembangan menunjukkan pola perkembangan kognitif dan motorik yang normal sampai usia 6 sampai 8 bulan, diikuti dengan penurunan tingkat perkembangan antara usia 8 dan 24 bulan dengan potensi hasil perkembangan yang lebih baik pada usia sekolah. Meski demikian, perkembangan anak-anak tersebut masih dalam batas normal. Pada studi Squires, dkk.,<sup>17</sup> anak dengan atresia bilier mempunyai peningkatan nilai *neurodevelop-*



Tabel 6. Ringkasan Hasil Studi

| Studi                               | Hasil dan Kesimpulan  |
|-------------------------------------|---|
| Ng, dkk. <sup>1</sup> 2018          | Pada anak berusia 1 tahun (grup 1) dan 2 tahun (grup 2) dengan atresia bilier, 50% subjek memiliki skor BSID-II dan Bayley-III $\geq 100$ (nilai normal), 34% dengan skor 85-99, dan 16% dengan skor $< 85$ . Jika dibandingkan dengan kelompok anak normal, subjek grup 1 memiliki kemampuan mental, fisik, bahasa, dan motor yang lebih rendah secara signifikan, sedangkan pada subjek grup 2 signifikansi terlihat pada penurunan kemampuan mental dan fisik.   |
| Rodijk, dkk. <sup>7</sup> 2020      | Anak berusia 6-12 tahun dengan atresia bilier memiliki kemampuan motor, kognitif, dan sikap yang lebih rendah dibandingkan anak normal. Sebanyak 25% subjek mendapatkan skor normal, 25% mendapatkan skor <i>borderline</i> , dan 50% mendapatkan skor rendah. Nilai tersebut lebih rendah secara signifikan dibandingkan rerata anak normal, yaitu 85% mendapatkan nilai normal, 10% mendapatkan nilai <i>borderline</i> , dan 5% mendapatkan skor rendah. Total IQ lebih rendah secara signifikan pada subjek jika dibandingkan dengan populasi normal ( $91 \pm 18$ Vs. $100 \pm 15$ ; $p < 0,01$ ). Bila dibandingkan dengan kelompok normal, subjek secara signifikan memiliki masalah perkembangan yang lebih tinggi, antara lain tingkat gangguan atensi (10% Vs. 5%; $p = 0,03$ ), hiperaktivitas (18% Vs. 5%; $p = 0,003$ ), dan kesulitan orang tua dalam melatih sikap (23% Vs. 2%; $p < 0,001$ ). Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada nilai neurodevelopment antara subjek yang menerima atau tidak menerima transplantasi. |
| Hopkins, dkk. <sup>13</sup> 1995    | Rerata ( $\pm$ SD) nilai MDI ( <i>Mental Development Index</i> ) dan PDI ( <i>Psychomotor Development Index</i> ) pada anak dengan atresia bilier yang berusia $< 3$ tahun masing-masing sebesar $89,78 \pm 16,48$ dan $81,54 \pm 24,8$ . Nilai tersebut jauh lebih rendah dibandingkan anak normal dengan rerata MDI dan PDI yang sama, yaitu $100 \pm 16$ (seluruh $p < 0,05$ ).  |
| Rodijk, dkk. <sup>14</sup> 2021     | Anak dengan atresia bilier memiliki jumlah <i>general movement</i> (GM) atipikal yang lebih tinggi (46%) dibandingkan anak tanpa atresia bilier (10%, $p < 0,001$ untuk GMOS; 18%, $p < 0,001$ untuk MOS). GM dinyatakan sebagai atipikal jika skor GMOS dan MOS di bawah batas yang ditentukan. Terdapat hubungan bermakna antara atresia bilier dan GM atipikal pada saat diagnosis.  |
| Burgess DB, dkk. <sup>15</sup> 1982 | Rerata nilai DQ ( <i>Developmental Quotient</i> ) dari semua kelompok anak berada dalam 1 SD dari populasi umum, sementara rerata untuk MQ ( <i>Motor Quotient</i> ) berada di batas nilai normal. Untuk anak di bawah usia 2 tahun, rerata ( $\pm$ SD) nilai DQ dan MQ masing-masing ialah $91 \pm 22,6$ dan $77 \pm 20,0$ . Sementara itu, anak berumur antara 4 tahun 5 bulan dan 6 tahun 10 bulan memiliki rerata ( $\pm$ SD) nilai DQ dan MQ sebesar $79 \pm 11,1$ dan $74 \pm 16,3$ . Perkembangan motor dan kognitif pada anak-anak yang telah menjalani prosedur Kasai portoenterostomi tidak mengalami gangguan pada usia 6-8 bulan, tetapi mengalami penurunan pada usia antara 8-24 bulan. Meski demikian, perkembangan anak-anak tersebut masih dalam batas normal.   |
| Sun Y, dkk. <sup>16</sup> 2019      | Anak dengan atresia bilier yang berhasil menjalani operasi transplantasi hati memiliki perkembangan yang lebih baik jika dibandingkan dengan anak tanpa operasi, baik pada <i>Mental Development Index</i> ( $90,11 \pm 7,65$ Vs. $83,89 \pm 8,36$ ) dan <i>Psychomotor Development Index</i> ( $86,09 \pm 6,83$ Vs. $81,23 \pm 8,32$ ). Selain itu, anak dengan atresia bilier, baik yang tidak maupun yang menjalani transplantasi hati, memiliki nilai MDI dan PDI yang lebih rendah secara signifikan, bila dibandingkan dengan anak tanpa atresia bilier.  |
| Squires JE, dkk. <sup>17</sup> 2020 | Anak dengan atresia bilier dan berusia 3-12 tahun memiliki nilai WPPSI-III (FSIQ $104 \pm 14$ , $p < 0,02$ ; VIQ $106 \pm 14$ , $p < 0,001$ ; GLC $107 \pm 16$ , $p < 0,001$ ) dan WISC-IV (FSIQ $105 \pm 12$ , $p < 0,01$ ; PRI $107 \pm 12$ , $p < 0,01$ ; PSI $105 \pm 10$ , $p < 0,02$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa anak dengan atresia bilier mempunyai peningkatan nilai <i>neurodevelopment</i> yang lebih tinggi daripada anak tanpa atresia bilier secara signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa dalam studi ini, atresia bilier tidak berpengaruh pada luaran kognitif dan motor.  |
| Caudle, dkk. <sup>18</sup> 2010     | Pada 15 anak dengan atresia bilier yang berusia 4-20 bulan sebelum dilakukan transplantasi hati, ditemukan nilai <i>Mullen Scores of Early Learning</i> berada di bawah nilai mean sejauh lebih dari 1 SD untuk motor kasar (11 anak), motor halus (5 anak), resepsi Visual (3 anak), bahasa reseptif (6 Anak), dan bahasa ekspresif (10 anak). Hasil tersebut lebih rendah jika dibandingkan dengan hasil yang diperoleh pada kelompok anak tanpa atresia bilier dengan nilai kemaknaan di setiap komponen tersebut adalah $p < 0,01$ .  |
| Chen, dkk. <sup>19</sup> 2016       | Anak dengan atresia bilier yang telah menjalani operasi Kasai mengalami perbaikan perkembangan fungsi motor dan kognitif. Namun, anak penderita atresia bilier pascaoperasi Kasai tetap mengalami sedikit keterlambatan jika dibandingkan dengan kembarannya yang tidak memiliki atresia bilier dalam perkembangan motor (mengangkat kepala) dan perkembangan kognitif (sensasi pendengaran, sensasi pengecap, dan bicara).   |

ment yang lebih tinggi daripada anak normal secara signifikan. Hal tersebut diduga karena adanya faktor eksternal, seperti edukasi dari orang tua, yang turut berperan penting pada perkembangan anak dengan atresia bilier sehingga mempengaruhi hasil tes perkembangan motor dan kognitif.

Beberapa studi terkait menunjukkan hubungan antara kolestasis dengan fungsi

kognitif.<sup>20,21</sup> Kolestasis diduga menimbulkan lesi pada substansia alba yang dipercaya merupakan bagian penting yang mengatur kecerdasan.<sup>8</sup> Pada studi Rodijk, dkk., seluruh pasien atresia bilier mengalami kolestasis sebelum menjalani prosedur Kasai dan banyak di antaranya masih mengalami kolestasis setelah dilakukannya tindakan tersebut. Hal tersebut dapat mendukung dugaan bahwa

kolestasis merupakan penyebab yang lebih mungkin terhadap terjadinya gangguan kognitif.<sup>7</sup> Hati yang tidak mampu memetabolisme substansi serebrotoksik dalam darah juga diduga menyebabkan gangguan kognitif pada penyakit hati kronik dan hipertensi porta.<sup>22</sup>

Kondisi atresia bilier pada anak juga dapat mengakibatkan gangguan motor. Gangguan perkembangan motor cenderung disebabkan oleh adanya asites yang menyebabkan distensi abdomen dan berujung pada terhambatnya eksplorasi pergerakan normal bayi.<sup>22-24</sup> Penyakit hati kronik juga dapat memengaruhi perkembangan motor terkait status nutrisi yang buruk dan kehilangan massa otot.<sup>1</sup> Pada studi Rodijk, dkk., bayi atresia bilier menunjukkan gangguan motor bahkan sebelum dilakukannya tindakan bedah. Hal itu mendukung dugaan bahwa gangguan neurologis pada bayi dengan atresia bilier kemungkinan besar disebabkan oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan kolestasis daripada faktor perioperatif.<sup>14</sup>

Hubungan pasti antara prosedur operatif, baik transplantasi hati maupun prosedur Kasai, terhadap gangguan perkembangan anak-anak penderita atresia bilier masih belum jelas. Studi Ng, dkk. mengatakan bahwa gangguan pertumbuhan yang berkaitan dengan malnutrisi menyebabkan gangguan neurokognitif jangka panjang pada pasien dengan penyakit hati kronik meski setelah dilakukannya transplantasi hati.<sup>1</sup> Akan tetapi, meski tidak dijelaskan lebih lanjut terkait hubungan transplantasi hati pada pasien atresia bilier terhadap gangguan perkembangan, studi ini menegaskan pentingnya optimalisasi nutrisi terhadap perkembangan neurologis anak dengan atresia bilier.<sup>1</sup> Studi Squires, dkk. menunjukkan bahwa anak-anak atresia bilier yang menjalani Kasai portoenterostomi tidak mengalami gangguan pada perkembangan neurologis.<sup>17</sup> Sun, dkk. juga menunjukkan bahwa terdapat perbaikan kognitif pada anak-anak yang menjalani transplantasi hati walaupun belum mencapai nilai perkembangan normal.<sup>16</sup> Selain itu, studi Chen, dkk. menunjukkan bahwa anak penderita atresia bilier pasca operasi Kasai mengalami perbaikan perkembangan baik kognitif maupun motor meski tetap mengalami sedikit keterlambatan dibandingkan dengan anak tanpa atresia bilier.<sup>19</sup>

Studi Burgess, dkk. menunjukkan bahwa perkembangan motor dan kognitif pada anak-anak yang telah menjalani prosedur Kasai portoenterostomi tidak mengalami gangguan pada usia 6-8 bulan, tetapi mengalami penurunan pada usia antara 8-24 bulan, walau-

pun perkembangan anak-anak tersebut masih dalam batas normal.<sup>15</sup> Meski demikian, studi tersebut menjelaskan bahwa keberhasilan prosedur Kasai portoenterostomi lebih berkaitan dengan angka mortalitas pada anak-anak yang menjalani prosedur tersebut. Hubungan prosedur tersebut dengan aspek lain, termasuk perkembangan, masih belum diketahui.

Studi ini meneliti berbagai luaran klinis yang masih sedikit dilaporkan oleh literatur sebelumnya, namun sangat penting dalam pengelolaan komprehensif kasus atresia bilier. Selain studi uji klinis, tinjauan ini juga melibatkan studi laporan kasus sehingga memberikan sudut pandang yang lebih luas dibandingkan studi uji klinis yang memiliki kriteria inklusi-eksklusi yang ketat.

Tinjauan sistematis ini masih mempunyai beberapa keterbatasan. Pertama, rentang usia subjek pada studi yang diikutsertakan sangat beragam sehingga jenjang perkembangan kognitif dan motor pada setiap subjek akan berbeda dan sulit untuk dibandingkan antarstudi. Kedua, beberapa literatur tidak dapat diakses secara penuh sehingga menambah risiko bias publikasi. Ketiga, studi yang diikutsertakan memiliki banyak variabel perancu, seperti perbedaan prosedur bedah pada tindakan Kasai dan transplantasi hati. Keempat, periode pemantauan pasien yang berbeda dapat memengaruhi luaran (*outcome*) perkembangan anak, baik dalam jangka pendek maupun panjang. Kelima, perkembangan kognitif dan motor dinilai pada aspek yang beragam dengan instrumen pengukuran yang juga berbeda-beda antarstudi sehingga sulit dicari hubungan terkait aspek tertentu manakah dari perkembangan kognitif dan motor yang sebenarnya dipengaruhi oleh atresia bilier.

## Kesimpulan

Anak dengan atresia bilier dapat mengalami gangguan perkembangan kognitif dan motor. Sebuah studi menyatakan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik pada nilai perkembangan neurologis antara anak dengan atresia bilier yang menerima dibandingkan tidak menerima transplantasi hati. Selain itu, terdapat satu studi yang menyatakan bahwa pasien atresia bilier yang menjalani operasi Kasai mengalami perbaikan dalam keterlambatan perkembangan, walaupun belum menyamai perkembangan anak normal. Akan tetapi, studi-studi lainnya kurang mendeskripsikan secara spesifik terkait perbedaan perkembangan anak sebelum dan setelah operasi sehingga hubungan intervensi



pembedahan terhadap perkembangan kognitif dan motor masih belum jelas. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menilai perkembangan kognitif dan motor sebelum dan setelah dilakukannya intervensi bedah pada anak dengan atresia bilier.

## Daftar Pustaka

1. Ng VL, Sorensen LG, Alonso EM, Fredericks EM, Ye W, Moore J, et al. Neurodevelopmental outcome of young children with biliary atresia and native liver: results from the ChiLDRen Study. *J Pediatr*. 2018;196:139-47e3.
2. Suchy F. *Anatomy, histology, embryology, developmental anomalies, and pediatric disorders of the biliary tract*; 2010.
3. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology*. 2008;47(4):1233-40.
4. Wong ZH, Davenport M. What happens after Kasai for biliary atresia? a European multicenter survey. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(1):1-6.
5. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(6):342-52.
6. Horwitz S. Biliary atresia (BA): pathogenesis and clinical findings (serial online) 2019 [diakses pada 18 September 2022]. Diunduh dari: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/biliary-atresia-ba-pathogenesis-and-clinical-findings/>.
7. Rodijk LH, den Heijer AE, Hulscher JBF, Alizadeh BZ, de Kleine RHJ, Verkade HJ, dkk. Long-term neurodevelopmental outcomes in children with biliary atresia. *J Pediatr*. 2020;217:118-24.e3.
8. Penke L, Maniega SM, Bastin M, Hernández MCV, Murray C, Royle NA, et al. Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Molecular Psychiatry*. 2012;17:1026-30.
9. Walker K, Loughran-Fowlds A, Halliday R, Holland AJ, Stewart J, Sholler GF, et al. Developmental outcomes at 3 years of age following major non-cardiac and cardiac surgery in term infants: a population-based study. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(12):1221-5.
10. Cusick SE, Georgieff MK. The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the "first 1000 days". *J Pediatr*. 2016;175:16-21.
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses: The Ottawa Hospital; 2013 [diakses pada 18 September 2022]. Diunduh dari: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Study quality assessment tools. 2021 [diperbarui 2021; diakses pada 18 September 2022]. Diunduh dari: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
13. Hopkins J, Roizen NJ, Lindsay D, Carroll R. Development and treatment of infants with biliary atresia. *Children's Health Care*. 1995;24(2):97-106.
14. Rodijk LH, Bos AF, Verkade HJ, de Kleine RH, Hulscher JBF, Bruggink JLM. Early motor repertoire in infants with biliary atresia: a nationwide prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):592-6.
15. Burgess DB, Martin HP, Lilly JR. The developmental status of children undergoing the Kasai procedure for biliary atresia. *Pediatrics*. 1982;70(4):624-9.
16. Sun Y, Jia L, Yu H, Zhu M, Sheng M, Yu W. The effect of pediatric living donor liver transplantation on neurocognitive outcomes in children. *Ann Transplant*. 2019;24:446-53.
17. Squires JE, Ng VL, Hawthorne K, Henn LL, Sorensen LG, Fredericks EM, et al. Neurodevelopmental outcomes in preschool and school aged children with biliary atresia and their native liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):79-86.
18. Caudle SE, Katzenstein JM, Karpen SJ, McLin VA. Language and motor skills are impaired in infants with biliary atresia before transplantation. *J Pediatr*. 2010;156(6):936-40.e1.
19. Chen Y, Zhan J. Physical development and cognitive performance in a monozygotic twins for biliary atresia: report of a case and literature reviewing. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2016;11:9-13.
20. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008;48(2):541-9.
21. Talcott JB, Beath SV, Patel T, Griffiths G, Kelly DA. Long-term effects of cholestatic liver disease in childhood on neuropsychological outcomes and neurochemistry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):145-51.
22. Stewart SM, Campbell RA, McCallon D, Waller DA, Andrews WS. Cognitive patterns in school-age children with end-stage liver disease. *J Dev Behav Pediatr*. 1992;13(5):331-

- 8.
23. Stewart SM, Uauy R, Waller DA, Kennard BD, Benser M, Andrews WS. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr.* 1989;114(4 Pt 1):574-81.
24. Wayman KI, Cox KL, Esquivel CO. Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *J Pediatr.* 1997;131(6):894-8.

