

Tinjauan Aspek Klinik, Molekuler dan Histopatologi Primary Biliary Cholangitis (PBC)

Flora Dameria¹,
Ria Kodariah²,
Marini Stephanie²
¹Peserta Program Pendidikan
Dokter Spesialis Patologi Anatomi,
²Staf Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Primary biliary cholangitis (PBC) yang sebelumnya dikenal dengan *primary biliary cirrhosis* merupakan penyakit hati autoimun yang bersifat kronis dan progresif. PBC ditandai dengan adanya cholangitis dan destruksi duktus bilier ukuran kecil yang dapat menyebabkan sirosis sampai dengan gagal hati. Kemampuan mendiagnosis yang lebih dini menyebabkan angka insidensi dan angka bertahan hidup penderita PBC meningkat. Diagnosis PBC dapat ditegakkan pada status asimtomatik jika hasil pemeriksaan AMA positif dan fungsi hati abnormal. Etiopatogenesis PBC multikompleks melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik yang berkontribusi terhadap kejadian PBC yaitu gen HLA dan non HLA, sedangkan faktor lingkungan yang memicu terjadinya PBC adalah infeksi bakteri dan xenobiotik. Interaksi kedua faktor ini menyebabkan terbentuknya *pyruvat dehydrogenase complex* subunit E2 (PDC-E2) dan *antimitochondrial antibody* (AMA) sebagai autoantigen penyebab kerusakan duktus bilier pada PBC yang diperantarai oleh sistem imun. Stadium PBC dibagi menjadi minimal, ringan, sedang dan berat. *Ursodeoxycholic acid* (UDCA) merupakan terapi lini pertama untuk PBC sedangkan *obeticholic acid* (OCA) dan fibrat digunakan sebagai terapi lini kedua. Transplantasi hati merupakan terapi definitif pada PBC yang berkembang ke stadium lanjut walaupun sudah mendapatkan terapi medikamentosa.

Kata kunci: *primary biliary cholangitis, pyruvat dehydrogenase complex E2, antimitochondrial antibody, terapi*

PENDAHULUAN

Primary biliary cholangitis (PBC) merupakan penyakit hati autoimun yang bersifat kronis dan progresif yang ditandai dengan adanya cholangitis dan destruksi duktus bilier ukuran kecil dan sedang yang akhirnya dapat menyebabkan sirosis sampai dengan gagal hati.¹⁻⁶ Karakteristik dari penyakit ini yaitu kolestasis, adanya reaktivitas *antimitochondrial antibody* (AMA) spesifik (>90%) dan gambaran histopatologi cholangitis duktus bilier yang limfositik, non supuratif kronik, granulomatosus.⁶⁻⁸

Secara epidemiologi PBC merupakan penyakit yang jarang terjadi yaitu dengan insidensi tahunan dan prevalensi masing-masing 0,7-49 kasus per 1.000.000 dan 6,7-402 kasus per 1.000.000. Berdasarkan data di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo hanya terdapat 3 kasus PBC sejak tahun 2007-2017. Insidensi dan prevalensi PBC terus mengalami peningkatan seiring dengan kemampuan diagnosis lebih dini dan angka bertahan hidup penderita yang semakin meningkat. PBC lebih sering terkena pada wanita, dengan rasio wanita : pria yaitu 10:1 dan rata-rata terjadi pada usia ± 50 tahun.⁹

Patogenesis pasti dari PBC belum jelas. Interaksi genetik dan lingkungan menjadi faktor penyebab terjadinya inflamasi,

destruksi sampai dengan duktopenia. Faktor genetik pada PBC yaitu adanya perubahan kromosom X serta berkaitan dengan *Human Leucocyte Antigen* (HLA) dan non HLA yang memberikan sifat kerentanan genetik, sedangkan faktor lingkungan didukung oleh teori mimikri molekuler akibat infeksi bakteri dan senyawa xenobiotik.^{2,4,6,10} Proses patologi duktus bilier diperantarai oleh respon imun adaptif (humoral dan seluler) dan respon imun alamiah yang menyerang sel epitel bilier akibat hilangnya *self-tolerance* terhadap autoantigen *pyruvate dehydrogenase complex* subunit E2 (PDC-E2).¹⁰ Karakteristik dari sel epitel bilier, teori apoptosis dan *senescence* pada sel epitel bilier merupakan alasan mengapa mitokondria sel epitel bilier menjadi target spesifik dari respon imun walaupun autoantigen tersebut berada di seluruh mitokondria di dalam tubuh.^{4,7}

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas aspek klinis, histopatologi dan mekanisme imunitas dalam patogenesis PBC.

Definisi PBC

Primary biliary cholangitis merupakan penyakit hati autoimun bersifat kronis dan progresif, ditandai dengan cholangitis dan destruksi duktus bilier ukuran kecil hingga sedang (<100 µm) dan dapat berlanjut menjadi duktopenia, fibrosis, sirosis dan gagal hati.^{7,9} Penyakit ini awalnya dikenal sebagai *primary biliary cirrhosis*. Terjadi perubahan nomenklatur setelah ditemukannya pasien PBC tanpa adanya sirosis. Adanya penapisan dan alat diagnostik yang lebih baik membuat diagnosis PBC dapat ditegakkan pada stadium dini, sedangkan sirosis terjadi pada stadium lanjut.^{6-9,11}

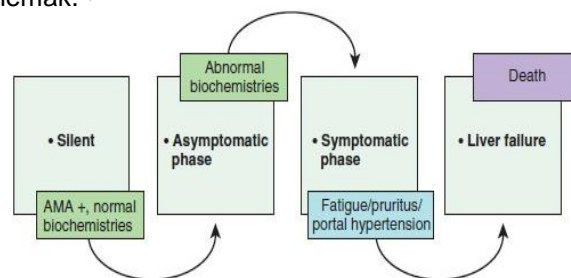
Gejala dan tanda klinis PBC

Primary Biliary Cholangitis terdiri dari 4 fase yaitu fase preklinis/*silent*, asimtomatik, simtomatik dan preterminal atau gagal hati (gambar 1), namun pasien tidak harus melewati dari keseluruhan fase yang ada. Fase *silent* ditandai dengan AMA positif namun nilai fungsi hati masih normal. Pasien yang didiagnosis sejak fase *silent* dapat bertahan hidup selama 22 tahun tanpa terapi, sedangkan pada fase asimtomatik dan simtomatik dapat bertahan hidup kisaran 6-10 tahun. Fase asimtomatik bersifat sementara dan dapat berkembang menjadi fase simtomatik setelah 5 tahun, namun 5% dari fase asimtomatik dapat menetap selama 20 tahun. Sirosis diperkirakan terjadi

setelah 10 tahun pada pasien PBC asimtomatik.⁹

Pasien PBC sering didiagnosis dalam status asimtomatik (50-60%), yaitu nilai fungsi hati abnormal namun belum terdapat gejala klinis. Di Negara barat dan Jepang hampir 85% pasien PBC dapat didiagnosis pada saat asimtomatik, sedangkan pada negara asia lainnya hanya 20-47%.⁹ Fatig dan pruritus merupakan gejala yang paling sering pada PBC. Gejala klinis lainnya yaitu hiperpigmentasi kulit, hepatosplenomegali dan xanthelasma.^{1-3,9}

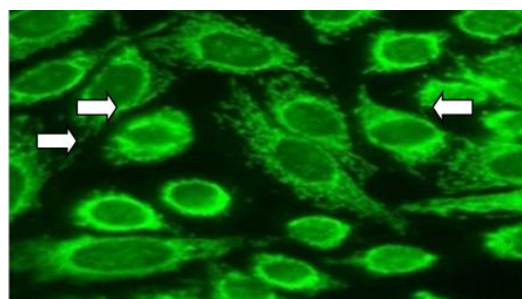
Pada stadium terminal ditemukan adanya splenomegali dan sirosis hati. Splenomegali menandakan terjadinya hipertensi porta. Hipertensi porta memberikan prognosis buruk pada PBC. Tanda-tanda sirosis hati yaitu asites, *jaundice*, ensefalopati hati dan perdarahan saluran cerna bagian atas. Pasien PBC dengan sirosis beresiko untuk mengalami karsinoma hepatoseluler. Komplikasi ekstrahepatik yang sering terjadi pada PBC yaitu hiperlipidemia, osteoporosis dan defisiensi vitamin larut lemak.^{2,9}



Gambar 1. Fase klinis PBC⁹

Diagnosis PBC

Diagnosis PBC ditegakkan dengan memeriksa AMA menggunakan metode imunofluoresensi indirek. Diagnosis PBC ditegakkan bila titer AMA ≥1:40 atau kadar AMA >0,1 unit, dan peningkatan *alkaline phosphatase* (ALP) >1,5x nilai normal selama 6 bulan berturut-turut dan peningkatan g-glutamyltransferase (GGT).⁹



Gambar 2. Imunofluoresensi AMA positif pada Hep2 cell line.¹²

Pada PBC juga dapat terjadi peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) namun kurang dari 3x nilai normal (<300IU/L). Nilai ALP dan bilirubin masih dalam batas normal pada stadium dini PBC. Peningkatan ALP yang signifikan menandakan tingkat keparahan duktopenia dan inflamasi sedangkan bilirubin meningkat perlahan (<20mg/dl) mengikuti progresivitas penyakit.^{2,3,9}

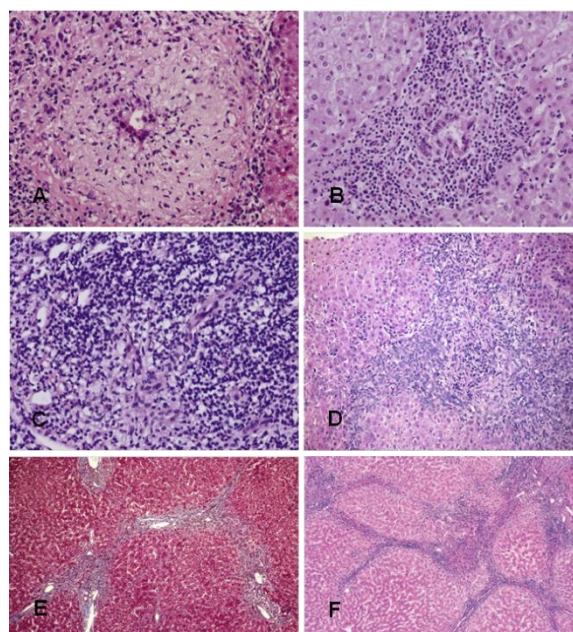
Biopsi hati diperlukan pada pasien yang memiliki gejala klinis PBC dengan AMA negatif atau AMA positif namun terjadi peningkatan ALP <1,5x nilai normal dan atau AST dan ALT meningkat $\geq 5x$ nilai normal serta terjadi peningkatan IgG yang signifikan. Selain untuk diagnosis, biopsi hati digunakan untuk memberikan informasi stadium sebagai evaluasi progresivitas penyakit dan respon terapi.^{2,3,9}

Berdasarkan aktivitas nekroinflamasi dan variasi histopatologi, Nakanuma membagi stadium PBC menjadi minimal, ringan, sedang dan berat. Aktivitas nekroinflamasi mengacu pada seberapa luas telah terjadi kolangitis dan hepatitis (*interface hepatitis* dan inflamasi lobular). Variasi histopatologi terdiri atas 3 komponen yaitu gambaran fibrosis, duktopenia dan endapan *copper* (tanda kolestasis kronik).¹⁶ Pembagian stadium PBC menurut Scheuer dan Nakanuma dirangkum pada Tabel 1.¹³

Tabel 1. Sistem stadium histopatologi PBC.¹³

Stadium	Scheuer	Nakanuma
Stadium 1	<i>Florid duct lesions</i> , kerusakan duktus bilier, inflamasi porta	<i>No or minimal progression</i> (fibrosis, dutopenia, <i>copper binding protein</i> = 0)
Stadium 2	Proliferasi duktus, pelebaran porta, <i>interface hepatitis</i>	<i>Mild progression</i> (fibrosis, dutopenia, <i>copper binding protein</i> = 1-3)
Stadium 3	<i>Scarring</i> , duktopenia	<i>Moderate progression</i> (fibrosis, dutopenia, <i>copper binding protein</i> = 4-6)
Stadium 4	Sirosis	<i>Advanced progression</i> (fibrosis, dutopenia, <i>copper binding protein</i> = 7-9)

Berdasarkan perkembangan lesi pada traktus porta, Scheuer mengklasifikasikan stadium PBC menjadi 4 (Gambar 3). Pada stadium 1 terdapat *florid duct lesions*, kerusakan duktus bilier dan inflamasi porta, stadium 2 terdapat proliferasi duktular, stadium 3 terdapat fibrosis porta dan duktopenia dan pada stadium 4 telah terjadi sirosis.¹³



Gambar 3. Stadium PBC menurut Scheuer. A. *Florid duct lesions*. B dan C. Kerusakan duktus bilier dan inflamasi porta. D. Proliferasi duktular (HE, 100x). E. Fibrosis porta dan duktopenia (Masson trichome, 40x). F. Sirosis.^{5,9,13}

Variasi PBC

1. PBC dengan AMA negatif.

Prevalensi PBC varian ini yaitu 5%-10%. Karakteristik dari PBC varian ini yaitu memiliki gambaran klinis dan histopatologi PBC namun AMA negatif dan cenderung memiliki ANA positif. PBC varian ini hanya berbeda sedikit dengan PBC AMA positif dalam hal perjalanan klinis dan respon terapi.^{9,14}

2. PBC AMA positif dengan asimtomatik.

Prevalensi PBC varian ini yaitu 0,5% dengan karakteristik yaitu tidak adanya gejala PBC, ALP serta nilai fungsi hati yang normal namun AMA positif. PBC varian ini dapat berkembang menjadi simtomatik dalam kurun waktu 4-18 tahun (36%-89%), sehingga menjadi suatu anjuran bagi pasien dengan varian ini untuk melakukan follow up tahunan.⁹

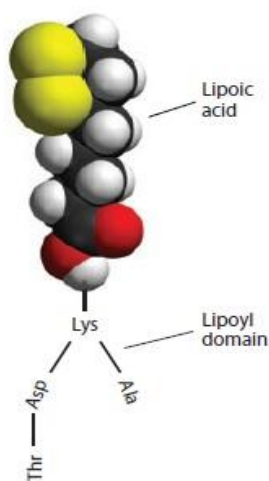
3. *Overlap Syndrome* PBC-AIH.

Terjadinya *overlap syndrome* ini jika terdapat karakteristik PBC dan AIH secara bersamaan. Prevalensi dari PBC varian ini yaitu 10%. PBC varian ini lebih beresiko terhadap fibrosis, hipertensi porta sehingga lebih besar kemungkinannya untuk dilakukan transplantasi hati. Terapi untuk PBC varian ini yaitu kombinasi UDCA dengan imunosupresan dengan tujuan untuk memperlambat progresivitas fibrosis.

Untuk mendiagnosis PBC varian ini harus dibutuhkan ketepatan klinis dari ahli hepatologi dan ketepatan informasi dari dokter spesialis patologi anatomik.⁹

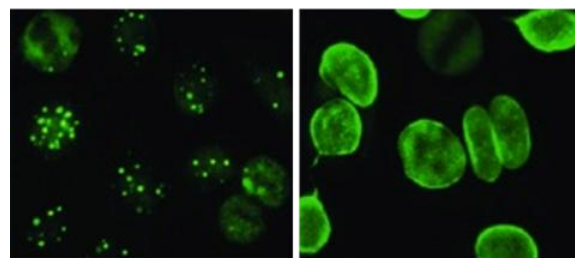
Autoantibodi dan Autoantigen pada PBC

Penanda serologi PBC yaitu AMA. AMA dapat dideteksi pada >95% pasien PBC dan bahkan dapat dideteksi sebelum adanya gejala klinis dan terjadi abnormalitas fungsi hepar. AMA dapat dideteksi melalui *indirect immunofluorescence* (IIF), *immunoblotting* dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).¹⁵ AMA mengenali sub unit 2-*oxoacid dehydrogenase complex* (2-OADC) di dalam mitokondria yang terdiri dari *pyruvate dehydrogenase complex* (PDC), *2-oxoglutarate dehydrogenase complex* (OGDC), *branch chain 2-oxoacid dehydrogenase complex* (BCOADC).^{10,15} Di sub unit 2-OADC, AMA secara spesifik akan melekat pada asam lipoat di domain lipoyl yang memiliki motif *sequence ExDKA* (E=asam glutamat, D=asam aspartat, K=lisin, A=Alanin).¹⁰



Gambar 4. Struktur PDC-E2F

Pada pasien PBC juga dapat terdeteksi 30-50% autoantibodi spesifik lainnya yaitu *antinuclear antibody* (ANA).^{1,3,10} Lebih dari 99% ANA terdeteksi pada pasien PBC dengan AMA negatif, sehingga ANA dapat digunakan sebagai diagnostik pada pasien PBC dengan AMA negatif.³ Pada pemeriksaan IF, ANA pada PBC memberikan pola *nuclear rim* dan *multiple nuclear dots* (Gambar 5).^{1,10,16}



Gambar 5. ANA. A. Pola *multiple nuclear dots*. B. Pola *nuclear rim*.¹⁷

Patogenesis

Etiopatogenesis PBC merupakan interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan yang akhirnya menyebabkan reaksi imun terhadap sel epitel bilier yaitu melibatkan respon imun alamiah dan didapat terhadap suatu autoantigen.^{1,4,10}

Faktor Genetik

Terdapat beberapa bukti bahwa faktor genetik memiliki peranan yang kuat terhadap etiopatogenesis PBC. Enam persen penderita PBC memiliki keluarga garis keturunan pertama yang menderita PBC atau penyakit autoimun lainnya.^{1,2,4,9,18} PBC lebih dominan terjadi pada wanita yang diperkirakan karena adanya perubahan pada kromosom X.^{4,19}

Menurut *genome-wide association studies* (GWAS), gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) secara konsisten berhubungan dengan kerentanan individu terhadap PBC. Gen HLA berperan penting di dalam sejumlah proses infeksi dan penyakit autoimun. Kompleks HLA terdapat pada kromosom 6p21 yang memiliki polimorfisme gen yang paling banyak pada manusia. Terdapat 2 jenis HLA yaitu HLA kelas I dan kelas II. Kelompok HLA kelas II yaitu HLA-DRB1, HLA-DQA1 dan HLA-DQB1, memiliki hubungan yang kuat terhadap kerentanan individu terhadap PBC.^{10,19,20} Terdapat 80-90% pasien PBC tidak memiliki gen HLA yang berhubungan dengan kerentanan terhadap PBC, diperkirakan terdapat gen lain yang memberikan kontribusi terhadap terjadinya PBC. Telah diidentifikasi 44 gen non HLA yang berkontribusi terhadap PBC, diantaranya IRF5, SOCS1, TNFAIP3, NFjB, IL-12A yang berfungsi untuk presentasi antigen dan produksi IL-12; TNFSF15, IL12R, TYK2, STAT4, SOCS1, NFjB, TNFAIP3 yang berfungsi untuk aktivasi sel T dan produksi IFN; POU2AF1, SPIB, PRKCB, IKZF3, ARID3A yang berfungsi untuk aktivasi sel B dan produksi immunoglobulins.²⁰

Faktor Lingkungan

Infeksi bakteri dan xenobiotik menjadi faktor lingkungan yang dapat menjelaskan terjadinya kerusakan toleransi terhadap autoantigen yang mengakibatkan produksi AMA pada PBC.^{2,6}

Infeksi Bakteri dan Xenobiotik

Pada beberapa studi, secara konsisten menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara PBC dengan infeksi bakteri, yang dapat disebabkan oleh *Escherichia coli*, *Chlamydia pneumoniae*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Helicobacter pylori*, *Novosphingobium aromaticivorans*. Struktur Molekuler PDC-E2 manusia memiliki kemiripan dengan PDC-E2 mikroorganisme tersebut yaitu pada sekuens ExDK yang penting untuk pengenalan sel T CD4+. Dengan demikian infeksi dari mikroorganisme tersebut dapat memicu terjadinya kerusakan toleransi imunitas terhadap PDC-E2 melalui mimikri molekuler dan reaktivitas silang.^{2,6,7,9,10,21}

Xenobiotik juga ikut terlibat dalam etiopatogenesis PBC.¹⁵ Beberapa senyawa kimia farmasi dan rumah tangga (deterjen) berpotensi membentuk metabolit yang secara molekuler memiliki kemiripan dengan PDC-E2. Senyawa 2-octynamide, turunan dari 2-Octynoic acid, berpotensi untuk memodifikasi PDC-E2 pada domain lipoyl. Senyawa ini banyak digunakan untuk parfum, alat kosmetik terutama lipstik dan pewarna kuku, penyedap rasa dan permen karet.^{2,4,6,10,7,9,18,21,22}

Sel epitel bilier

Target kerusakan pada PBC sangat spesifik yaitu sel epitel bilier. Sel ini tidak semata-mata bersifat pasif. Molekul-molekul yang dapat diekspresikan, imunitas mukosa, kontribusi di dalam transportasi asam empedu dan sifat apoptosis, *senescence* dan autofagi dari sel epitel bilier terlibat dalam proses terjadinya PBC.¹⁰

1. Ekspresi molekul

Sel epitel bilier dapat berperan sebagai APC, mengekspresikan molekul adhesi dan aksesoris. Molekul adhesi berfungsi untuk melekatkan dan mengenali limfosit, diantaranya yaitu ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 dan E-selectin.⁷ Sel epitel bilier mengekspresikan molekul aksesoris sebagai sinyal ko-stimulator ke sel T yaitu CD 80, CD 86 (B7-1, B7-2). Selain itu, SEB juga mengekspresikan MHC kelas I dan II, TNF α , IFN- γ dan IL-1, IL-4, IL-6, MCP-1, RANTES dan fractalkine

yang sekresinya timbul akibat adanya stimulasi dari sitokin proinflamasi.^{4,7,9,10}

2. Imunitas mukosa

Peran imunitas mukosa pada PBC ditunjukkan dengan sel epitel bilier yang mentransfer IgA secara aktif melintasi mukosa epitelial. Imunoglobulin A (subtipe AMA) mengenali PDC-E2 yang dapat ditemukan di serum, saliva, urin dan empedu. Hal ini dibuktikan dengan dapat dideteksinya deposit IgA dan PDC-E2 pada permukaan apeks dan sitoplasma sel epitel bilier.^{4,10}

3. Transportasi Asam Empedu

Sel epitel bilier memiliki regulasi *anion exchanger 2/AE2* (SLC4A2) yang berperan dalam mempertahankan "*bicarbonate umbrella bilier*" yang berfungsi sebagai proteksi bilier. Pada PBC terjadi kerusakan regulasi *anion exchanger 2/AE2* (SLC4A2) sehingga terjadi gangguan "*bicarbonate umbrella bilier*". Gangguan ini menyebabkan akumulasi asam empedu yang berlebihan yaitu kolestasis sehingga terjadi jejas bilier yang progresif sampai dengan duktopenia karena bersifat toksik. Akumulasi asam empedu merupakan ligan untuk *Farnesoid x receptor* (FXR). *Farnesoid x receptor* berfungsi untuk mengatur homeostasis metabolisme asam empedu, lipid, glukosa dan untuk regulasi imun. Aktivasi FXR menghambat jalur sinyal *nuclear factor kB* (NF- κ B) dengan menurunkan produksi TNF- α , IL-1, IL-17 dan IFN- γ .^{9,10,23}

4. Apoptosis

Sel epitel bilier rentan terhadap apoptosis. Beberapa stimulus dapat mencetus terjadinya apoptosis SEB yaitu melalui jejas yang diperantarai oleh sistem imun, stres oksidatif, toksin dan agen infeksius.²⁴ Sel epitel bilier akan memfagositosis SEB apoptotik dan membentuk apotop yang kemudian menjadi sumber endogen pembentukan autoantigen yang baru. AMA yang bersirkulasi akan mengenali apotop dan membentuk kompleks autoantigen AMA. Kompleks ini akan menyebabkan terjadinya apoptosis di sekitar sel.^{2,10,18} Proses apoptosis pada SEB terjadi melalui jalur perforin/granzyme B dan jalur ekstrinsik yaitu CD95(Fas)-CD178(FasL) dan TNF- α dengan reseptornya.⁸

5. Senescence

Pada PBC teridentifikasi adanya akumulasi SEB yang mengalami *senescence*, ditandai dengan

peningkatan ekspresi penanda *senescence* yaitu *senescence-associated beta-galactosidase* (SA- β gal), p16^{INK4A}, p21^{Waf1/Cip1}. Mekanisme belum dapat diketahui secara jelas. Setelah terjadi *senescence*, secara normal sel yang mengalami jejas akan digantikan oleh sel normal, namun pada PBC sel bertransisi ke *senescence-associated secretory phenotype* (SASP), ditandai dengan sekresi kemokin (CX3CL1, CXCL8 dan CCL2), sitokin (IL-6, IL-1), faktor pertumbuhan dan matriks metalloproteinase (MMPs) yang berfungsi untuk perbaikan/remodelling dan penarikan sel-sel imun.^{5,7,18}

6. Autofagi

Autofagi merupakan mekanisme pertahanan sel di saat sel mengalami jejas, kekurangan nutrisi dengan cara menghancurkan dan mendaur ulang organel-organel intraseluler oleh lisosom. Regulasi autofagi diatur oleh molekul-molekul sinyal imunitas yaitu *tolllike receptors* (TLR), IFN- γ dan NF- κ . Proses autofagi dapat menjadi sinyal untuk terjadinya apoptosis.²⁴

Pada PBC terjadi autofagi terganggu dan autofagi deregulasi. Pemeriksaan imunohistokimia digunakan sebagai penanda untuk mendeteksi autofagi, yaitu LC3 yang positif pada sitoplasma menandakan autofagi yang terganggu (akumulasi abnormal autofagosom) dan p62/*sequestosome-1* (p62) menandakan autofagi deregulasi (kapasitas autofagi yang insufisien).²⁴

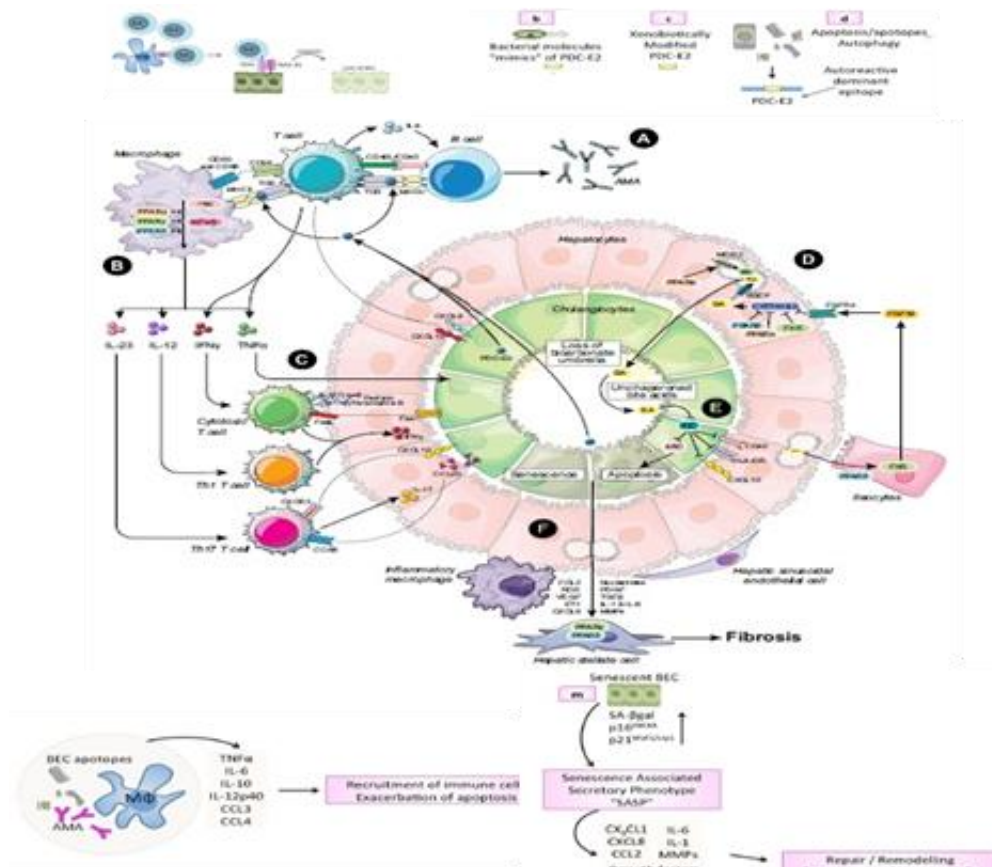
Mekanisme terjadinya cedera sel epitel bilier pada PBC

Komponen bakteri dengan struktur yang menyerupai epitop PDC-E2, senyawa xenobiotik yang memodifikasi PDC-E2 dan SEB yang mengalami apoptosis menjadi autoantigen penyebab kerusakan sel epitel bilier pada PBC. Antigen tersebut akan mengaktifasi makrofag untuk mempresentasikan antigen ke sel T CD4+ melalui MHC kelas II dan menghasilkan sitokin IL-23, IL-12, IFN γ , TNF α . Sel T CD4+ kemudian teraktivasi dan menghasilkan sitokin IFN γ dan

TNF α . Sitokin IFN γ berfungsi mengaktifasi sel T sitotoksik, TNF α berfungsi menginduksi apoptosis dan *senescence* SEB, IL-12 berfungsi mengaktifasi sel Th1 dan IL-23 berfungsi mengaktifasi sel Th17. Sel T CD4+ juga mengaktifasi sel B melalui molekul kostimulatori CD40/CD40L dan menghasilkan IL-4 untuk diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang selanjutnya membentuk antibodi yaitu AMA.^{8,18}

Sel T sitotoksik menginduksi apoptosis dan *senescence* melalui sekresi perforin dan granzyme B serta jalur ekstrinsik FasL-Fas dan TNF. Sel T sitotoksik bersama-sama dengan sel Th1 menghasilkan IFN γ yang juga menyebabkan apoptosis dan *senescence*. Sel Th17 menghasilkan IL-17. Interaksi antara SEB yang mengalami apoptosis, makrofag dan AMA akan menghasilkan TNF- α yang dapat menyebabkan apoptosis SEB di sekitarnya dan mengerahkan sel-sel imun ke sekitarnya.^{8,18}

Sel NK diaktivasi oleh makrofag yang kemudian menyebabkan kerusakan SEB melalui jalur TRAIL-R5-TRAIL. Sel epitel bilier yang mengalami kerusakan tersebut mengekspresikan penanda *senescence* yaitu *senescence-associated beta-galactosidase* (SA- β gal), p16^{INK4A} and p21^{Waf1/cip1}. Sel-sel yang mengalami *senescence* tersebut tidak diganti oleh sel-sel yang normal tetapi mengalami transisi menjadi *senescence-associated secretory phenotype* (SASP), ditandai dengan banyaknya kemokin (CX3CL1, CXCL8 dan CCL2), sitokin (IL-6 dan IL-1), faktor pertumbuhan dan *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang berfungsi untuk memperbaiki dan mengerahkan sel-sel imun. Sel-sel yang mengalami *senescence* dan apoptosis mengaktifasi sel stellate hati sehingga inflamasi terus berjalan, kemudian terjadi fibrosis dan stasis bilier. Sel endotelial sinusoidal hepatik dan makrofag juga berkontribusi dalam fibrogenesis. BEC yang sudah mati menghasilkan autoantigen. Kerusakan AE2 apikal dan sekresi bikarbonat menyebabkan terganggunya "*bicarbonate umbrella bilier*" sehingga sel epitel bilier rentan terhadap apoptosis dan *senescence*.^{8,18}



Gambar 5. Mekanisme cedera sel epitel bilier pada PBC^{8,18}

Terapi PBC

Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat merekomendasikan *Ursodeoxycholic acid* (UDCA) sebagai terapi lini pertama untuk PBC. *Ursodeoxycholic acid* berperan dalam mengurangi proses inflamasi periporta dan memperbaiki proliferasi duktular sehingga dapat memperlambat proses terjadinya fibrosis maupun mengurangi resiko varises esofagus pada PBC. Pemberian UDCA pada stadium awal dapat memperlambat progresivitas penyakit, mengurangi risiko kematian dan menurunkan diperlukannya transplantasi hati. Terapi UDCA memberikan respon setelah 6 bulan hingga 2 tahun setelah terapi dimulai. Kombinasi UDCA dengan *budenoside* digunakan pada kasus *overlapping syndrome* PBC dengan AIH. Kombinasi ini kontraindikasi untuk pasien PBC dengan sirosis karena dapat meningkatkan resiko trombotosis vena porta.^{2,9,25,26}

Kolestiramin, naltrexone dan sertraline merupakan obat yang dapat digunakan untuk mengatasi pruritus pada PBC. Dalam penggu-

naan naltrexone disertai dengan monitor tanda-tanda *opioid withdrawal*. Untuk mengatasi pruritus yang sulit diatasi dapat dilakukan tindakan invasif plasmaferesis dan drainase duktus bilier. Dalam tatalaksana fatik pada PBC, penyebab lain dari fatik harus disingkirkan terlebih dahulu seperti anemia, hipotiroidism, insufisiensi adrenal dan depresi. Obat yang dapat digunakan untuk mengatasi fatik yaitu modafinil.^{9,25}

Obeticholic acid (OCA) dan fibrat digunakan sebagai terapi lini kedua untuk PBC. *Obeticholic acid* merupakan agonis *Farnesoid X Receptor* (FXR) yang berperan untuk mengatur homeostasis asam bilier, antiinflamasi dan antifibrosis. Fibrat memberikan efek antiinflamasi dan memodulasi sintesis asam bilier melalui aktivasi jalur *peroxisome proliferator-activated receptor α* (PPAR-α).^{2,9,27}

Transplantasi hati merupakan terapi definitif PBC yang berkembang ke stadium lanjut walaupun sudah mendapatkan terapi medikamentosa. Angka kesintasan PBC setelah dilaku-

kan transplantasi yaitu 80% selama 2 tahun dan 70% selama 7 tahun. Terapi baru PBC bekerja sebagai imunomodulator dengan konsep *targeting* respon imun. Rituximab dan abatacept merupakan contoh dari golongan ini yang masih terus dievaluasi keefektifannya.^{2,9}

Diagnosis Banding PBC

1. Obstruksi Mekanik Duktus Bilier

Obstruksi duktus bilier karena batu, striktur bilier dan tumor jinak maupun ganas dapat memberikan gambaran menyerupai PBC. Melalui pemeriksaan USG, CT scan dan AMA dapat membedakannya dengan PBC. Secara histopatologi pada obstruksi mekanik duktus bilier ditemukan edema pada traktus porta, reaksi duktus yang bervariasi dengan inflamasi limfoplasmatik tidak begitu mencolok dibandingkan dengan PBC. Kolestasis umumnya terjadi pada obstruksi mekanik duktus bilier sedangkan kolestasis pada PBC tidak terlihat pada stadium dini.⁹

2. Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

Gambaran histopatologi PSC saja tidak dapat dijadikan dasar untuk membedakannya dengan PBC karena banyak tumpang tindih antara PSC dengan PBC. Adanya informasi mengenai riwayat Inflammatory Bowel Disease (IBD), AMA negatif dan kolangiografi *biliary tree* (gold standard) dapat menegaskan diagnosis PSC.⁹

3. Adverse Drug Reaction

Gambaran biopsi hati akibat reaksi obat-obatan dapat menyerupai PBC. *Adverse Drug Reaction* dapat ditegakkan jika hasil pemeriksaan AMA negatif dan adanya riwayat penggunaan obat-obatan seperti steroid hormonal (estrogen dan androgen), fenotiazin, antikonvulsan, *tricyclic antidepressants* dan antibiotik seperti eritromisin, amoksisilin klavulanat.⁹

4. Hepatitis Autoimun (AIH)

Pada AIH terjadi peningkatan ALT $\geq 5x$ nilai normal, peningkatan IgG $2x$ nilai normal, ALP sedikit meningkat atau normal, ANA dan SMA positif dengan AMA negatif. Namun 20% kasus didapati AIH dengan AMA positif. Gambaran histopatologi berupa kerusakan hepatoseluler tanpa adan keterlibatan duktus bilier dan *lymphocytic interface* membantu untuk membedakannya dengan PBC. Gambaran histopatologi AIH dapat tumpang tindih dengan PBC.

Lymphocytic interface kadang-kadang dapat terlihat pada PBC, begitu juga dengan AIH dapat terlihat jejas duktus bilier (fokal) berupa gambaran infiltrasi limfosit di duktus bilier dan terjadi kerusakan sel epitel bilier. Oleh karena itu dibutuhkan kombinasi dari klinis, pemeriksaan nilai fungsi hati dan serologi serta gambaran histopatologi untuk menegaskan diagnosis.⁹

5. Hepatitis virus

Pada hepatitis C kronik terdapat gambaran histopatologi jejas duktus bilier dan granuloma pada traktus porta (terutama dengan terapi interferon) yang juga dapat terlihat pada PBC. Informasi mengenai AMA negatif, pemeriksaan serologi virus positif, peningkatan ALT/AST, ALP yang normal atau sedikit meningkat dan tidak ditemukan deposit *periporta copper* sangat membantu untuk mendiagnosis hepatitis virus.⁹

6. Granulomatous Inflammation

Infeksi virus (terutama hepatitis C kronik), reaksi obat dan sarkoidosis memiliki gambaran inflamasi granulomatosis seperti pada PBC, namun tidak melibatkan kerusakan duktus bilier. Ada kalanya sarkoidosis dapat menyebabkan kerusakan duktus bilier hingga duktopenia. Gambaran granulomatous yang lebih besar dan dalam jumlah yang banyak, AMA negatif dan keterlibatan ekstrahepatik dapat membantu untuk mendiagnosis sarkoidosis.⁹

RINGKASAN

Primary biliary cholangitis merupakan penyakit hati autoimun yang bersifat kronis dan progresif yang ditandai dengan adanya cholangitis dan destruksi duktus bilier ukuran kecil yang akhirnya dapat menyebabkan sirosis sampai dengan gagal hati. Pasien PBC dapat didiagnosis dalam status asimtomatik. Fatik dan pruritus merupakan gejala yang paling sering pada PBC. Pada stadium terminal PBC ditemukan adanya splenomegali dan sirosis hati. Komplikasi ekstrahepatik yang sering terjadi pada PBC yaitu hiperlipidemia, osteoporosis, dan defisiensi vitamin larut lemak. Diagnosis PBC ditegakkan jika titer AMA $\geq 1:40$ atau kadar AMA $>0,1$ unit, peningkatan ALP $>1,5x$ nilai normal selama 6 bulan berturut-turut dan peningkatan GGT. Berdasarkan aktivitas nekroinflamasi dan variasi histopatologi, PBC dibagi menjadi stadium ringan, sedang dan berat. Biopsi hati diperlukan untuk diagnosis pada pasien yang diduga PBC dengan AMA negatif dan *overlap Syndrome*

PBC-AIH serta untuk evaluasi progresivitas penyakit dan respon terapi. Sebanyak 30-50% pasien PBC juga dapat terdeteksi ANA, terutama PBC dengan AMA negatif (99%). Etiopatogenesis PBC merupakan interaksi antara faktor genetik (gen HLA dan non HLA) dan faktor lingkungan (infeksi bakteri dan xenobiotik) yang menyebabkan PDC-E2 sebagai autoantigen dan terbentuknya AMA. *Food and Drug Administration* Amerika Serikat merekomendasikan UDCA sebagai terapi lini pertama untuk PBC yang dapat memperlambat proses terjadinya fibrosis maupun mengurangi resiko varises esofagus. Transplantasi hati merupakan terapi definitif pada PBC yang berkembang ke stadium lanjut walaupun sudah mendapatkan terapi medikamentosa. Terapi baru PBC bekerja sebagai imunomodulator dengan konsep *targeting* respon imun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Selmi C, Manns MP, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Gershwin ME. Inflammatory hepatobiliary diseases. In: Rich RR, Fleisher TA, Weyand CM, editor. *Clinical immunology: principles and practice*. 3rd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 910-21.
2. Eaton JE, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 10th. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1512-23.
3. Kakar S. Primary biliary cholangitis. In: Saxena R, editor. *Practical hepatic pathology: a diagnostic approach*. 2nd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018. p. 409-21.
4. Lleo A, Invernizzi P, Mackay IR, Prince H, Zhong R-Q, Gershwin ME. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3328-37.
5. Lamps LW. Liver: non-neoplastic disease. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 11th. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018. p. 755-6.
6. Tanaka A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243:184-9.
7. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, Tsunematsu T, Ogawa H. Primary biliary cholangitis: its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J Med Invest*. 2017;64:7-13.
8. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marziani M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017; 67:145-72.
9. Sclair SN, Levy C. Primary biliary cholangitis. In: Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA, editors. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 7th. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 610-25.
10. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2013;8:303-30.
11. Webb GJ, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis in 2016: High-definition PBC: biology, models and therapeutic advances. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:76-8.
12. Selmi C, Ceribelli A, Gershwin ME. Antimitochondrial Antibodies. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, editors. *Autoantibodies*. 3rd. Oxford: Elsevier; 2014. p. 485-90.
13. Tan D, Goodman ZD. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: indications and interpretation. *Clin liver Dis*. 2018;22:579-88.
14. Chascsa DM, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis: Is it really the same disease? *Clin liver Dis*. 2018;22:589-601.
15. Leung PS, Choi J, Yang G, Woo E, Kenny TP, Gershwin ME. A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16:697-705.
16. de Liso F, Matinato C, Ronchi M, Maiavacca R. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature. *Clin Chem Lab Med*. 2017;56:25-31.
17. Krause C, Ens K, Fechner K, Voigt J, Fraune J, Rohwäder E, et al. EUROPattern suite technology for computer-aided immunofluorescence microscopy in auto-antibody diagnostics. *Lupus*. 2015;24:516-29.

18. Liaskou E, Hirschfield GM, Gershwin ME. Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases. *Semin immunopathol.* 2014;36:553-68.
19. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetic contribution to the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Journal of immunology research.* 2017.
20. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11:11-8.
21. Christen U. Molecular mimicry. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, editors. *Autoantibodies.* 3rd. Oxford: Elsevier; 2014. p. 35-42.
22. Wang J, Yang G, Dubrovsky AM, Choi J, Leung PS. Xenobiotics and loss of tolerance in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:338-48.
23. Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. An impaired biliary bicarbonate umbrella may be involved in dysregulated autophagy in primary biliary cholangitis. *Lab Invest.* 2018.
24. Sasaki M, Nakanuma Y. Bile Acids and Deregulated Cholangiocyte Autophagy in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis.* 2017;35:210-6.
25. Kuo A, Kuo A, Bowlus CL. Management of symptom complexes in primary biliary cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32:204-9.
26. Hayashi M, Abe K, Fujita M, Okai K, Takahashi A, Nozawa Y, *et al.* Serum level of a cell death biomarker predict the development of cirrhosis-related conditions in primary biliary cholangitis. *Med Mol Morphol.* 2018;51:176-85.
27. Carey EJ. Progress in primary biliary cholangitis. *N Eng J Med.* 2018;378: 2234-5.