



# Tatalaksana *Primary Biliary Cirrhosis*

**Hamzah Pratama**  
RS Siloam Asri Jakarta Selatan, Indonesia

## ABSTRAK

*Primary biliary cirrhosis* (PBC) merupakan penyakit inflamasi/ peradangan hati kronik, progresif lambat, autoimun. Penyakit ini mempunyai karakteristik adanya *antimitochondrial antibodies* (AMA) dengan titer tinggi dan penghancuran duktus intrahepatik berukuran kecil sampai sedang yang dimediasi imun. Mekanisme patogenik PBC masih belum jelas. Berbagai pendekatan diagnosis disebutkan dalam panduan *American Association for Study of Liver Diseases*. Pilihan terapi pertama saat ini adalah UDCA (*ursodeoxycholic acid*) 13-15 mg/kg/hari dan terapi simptomatik.

**Kata kunci:** PBC, *primary biliary cirrhosis*, UDCA, *ursodeoxycholic acid*

## ABSTRACT

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a slowly progressive, autoimmune chronic inflammatory disease of the liver with high titers of antimitochondrial antibodies (AMA) and immune-mediated destruction of small to medium size intrahepatic ducts. The pathogenic mechanism of PBC is still not clearly known. Various approaches have been mentioned in the diagnosis guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. The first therapeutic option is UDCA (*ursodeoxycholic acid*) 13-15 mg/ kg/ day and symptomatic treatment. **Hamzah Pratama. Management of Primary Biliary Cirrhosis**

**Keywords:** PBC, *primary biliary cirrhosis*, UDCA, *ursodeoxycholic acid*

## DEFINISI

*Primary biliary cirrhosis* (PBC) merupakan penyakit inflamasi/ peradangan hati kronik, progresif lambat, autoimun; di mana merupakan penyakit hati kolestatik yang belum diketahui penyebabnya dan sering terjadi pada wanita usia pertengahan. Penyakit ini mempunyai karakteristik ditemukannya *antimitochondrial antibodies* (AMA) titer tinggi dan penghancuran duktus intrahepatik berukuran kecil sampai sedang yang dimediasi imun.<sup>1</sup>

Mekanisme patogenik pasti PBC masih belum diketahui. PBC dipercaya merupakan hasil dari kombinasi faktor genetik multipel bersama faktor lingkungan sebagai pemicu.<sup>1</sup> Seperti diketahui, PBC timbul apabila toleransi mitokondria terhadap ekspresi *pyruvate dehydrogenase complex* (PDC-E2) hilang sebagai hasil perkembangan *antimitochondrial antibodies* (AMAs) spesifik PDC-E2. AMA dideteksi pada kurang lebih 90% pasien PBC dan dapat bertahun-tahun sampai penyakit klinis.<sup>1</sup> Jika timbul gejala (umumnya kolestasis) dan tidak diterapi, median durasi kelangsungan hidup pasien berkisar 5,5-12

tahun; umumnya median kelangsungan hidup saat diagnosis adalah 7,5 tahun untuk pasien yang bergejala dan 16 tahun untuk pasien yang tidak bergejala.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Metaanalisis epidemiologi PBC mendapatkan bahwa insidens 0,03-5,8 per 100.000 orang per tahun, prevalensi 1,91-40,2 per 100.000 orang, dan makin meningkat.<sup>3</sup> Di Amerika Serikat, epidemiologi PBC tidak diteliti secara sistematis, prevalensi yang dipublikasi adalah 65,4 kasus untuk wanita dan 12,1 kasus untuk pria (40,2 kasus secara umum) per 100.000 populasi. Insidens penyakit diperkirakan 4,5 kasus untuk wanita dan 0,7 kasus untuk pria (secara umum 2,7 kasus tiap 100.000 populasi).<sup>2</sup> PBC dilaporkan lebih sering ditemukan di Inggris dan Skandinavia, prevalensi penyakit ini diperkirakan 24 kasus per 100.000 populasi di New Castle, Inggris.<sup>2</sup>

Di Cina bagian selatan, prevalensi PBC pada dewasa yang melakukan pemeriksaan kesehatan setiap tahun, diperkirakan 492 kasus tiap 1.000.000 orang (95% CI 128 s/d 1,093) dan 1558 kasus tiap 1000.000 orang

(95% CI 294 s/d 3,815) untuk wanita di atas 40 tahun.<sup>4</sup> Sementara di Brunei Darussalam, rerata prevalensi PBC 25,6 tiap 1.000.000 populasi dan rerata insidens diperkirakan 0-10,3 tiap 1000.000 populasi per tahun.<sup>5</sup>

## ETIOLOGI

### Faktor Genetik<sup>6</sup>

Predisposisi familial PBC terkadang ditemukan, rerata prevalensinya pada *first-degree relatives* diperkirakan 5%. PBC familial berhubungan dengan faktor yang diturunkan secara maternal, dan cenderung muncul awal pada generasi kedua, paling sering pada ibu-anak wanita dan saudara-saudara perempuannya.

### Infeksi<sup>6</sup>

Beberapa faktor lingkungan diperkirakan sebagai agen penyebab potensial, khususnya bakteri. *Escherichia coli* dan berbagai mutasi bakteri tersebut telah dilaporkan meningkat pada feses pasien PBC, juga insidens infeksi saluran kemih pada pasien PBC.

Baru-baru ini, *Novosphingobium aromaticivorans*, organisme yang umum ditemukan yang memetabolisme senyawa



organik dan estrogen, dianggap dapat menginduksi PBC. Ditemukan bahwa titer antibodi terhadap protein bakteri *N. aromaticivorans* ini 1000 kali lebih tinggi dibandingkan titer antibodi terhadap *E. coli*, pada pasien PBC termasuk pada pasien tahap awal PBC.

#### Riwayat Tindakan Bedah<sup>6</sup>

Tindakan bedah, termasuk apendektomi, bedah abdomen, dan tonsilektomi secara bermakna meningkat pada pasien PBC pada studi epidemiologi di Amerika Utara. Namun, studi di Inggris tidak menunjukkan hubungan antara kedua hal tersebut.

#### Lingkungan Kimia<sup>6</sup>

Studi menunjukkan antibodi sirkulasi dari serum pasien PBC diketahui berubah (oleh lingkungan kimia) pada komponen *lipoic acid* dari *pyruvate dehydrogenase complex* (PDC) *epitope*. Peneliti yang sama juga menunjukkan *2-octynoic acid*, yang digunakan secara luas oleh pembuat parfum, lipstik, dan banyak pewarna makanan mempunyai potensi mengubah *E2 subunit of PDC (PDC-E2) in vivo*. Seringnya menggunakan cat kuku juga dihubungkan dengan risiko PBC. Merokok juga dapat mempercepat progresi PBC dan menjadi faktor risiko PBC, mungkin karena paparan kimia asap rokok.

#### PATOGENESIS<sup>6</sup>

Kerusakan sel epitel ductus bilier yang dimediasi imun, dianggap sebagai pemicu patogenesis PBC. Meskipun mekanisme pasti masih belum jelas, PBC dianggap penyakit imun spesifik organ. Tanda untuk proses autoimun adalah deteksi AMA (*anti-mitochondrial antibody*) dalam serum, meskipun studi baru mengindikasikan bahwa AMA dapat hilang sementara saat terjadi gagal hati fulminan.

Target AMA adalah 3 komponen M2 dari antigen mitokondria: PDC-E2, *2-oxoglutarate dehydrogenase complex* (OGDC), dan *branched-chain 2-oxo-acid dehydrogenase complex* (BCOADC). Dari ketiganya, yang paling utama dikenal oleh sel T dan B adalah *inner lipoyl domain* dari PDC-E2. PDC merupakan anggota *2-oxo-acid* pada kompleks multi-enzim dan berhubungan dengan respons imun seluler ataupun humoral pada PBC.

Autoantibodi terhadap antigen inti sel dapat

dideteksi pada serum 50% pasien PBC, sering juga terdeteksi AMA. Antigen ini termasuk GP210, p62 dan *lamin B receptor*, dan *sp100*. Hal tersebut menunjukkan bahwa individu dengan respons antibodi berkelanjutan terhadap antigen gp210 atau ekspresi terhadap antigen GP210 pada ductus bilier kecil, memiliki risiko tinggi mengalami progresi menjadi gagal hati tahap akhir.

Masih belum diketahui bagaimana PDC-E2 yang terlokalisasi pada membran mitokondria menjadi target kerusakan autoimun pada sel epitel bilier yang selektif dan sel ductus salivarius. Kematian sel diduga dapat meningkatkan paparan PDC-E2 terhadap sistem imun, yang berlanjut kepada serangan autoimun. Apoptosis/ kematian kolangiosit, tidak seperti kematian sel jenis lainnya, merupakan sumber potensial *immunogenic* PDC-E2 pasien PBC.

Inflamasi kronik dan kerusakan berulang ductus biliaris kecil memicu proliferasi sel ductus biliaris dan fibrosis disebabkan sel miofibroblas pada mesenkim hati. Fibroproliferatif sel ductus biliaris sering meluas sampai parenkim hati, area portal terkait, dan menuju pada sirosis bilier. Patogenesis respons fibrogenik pada kerusakan ductus biliaris telah diteliti, dengan konsep baru "*Hedgehog pathway*" di hati, yang merupakan sistem pengatur diferensiasi sel. *The Hedgehog pathway* menunjukkan dapat membantu pertumbuhan sel epitel bilier dan sel stromal; gangguan pada sistem tersebut dapat memodulasi mekanisme gangguan ductus biliaris.<sup>6</sup>

#### TANDA DAN GEJALA

Sekitar 25% pasien PBC tidak sengaja mengetahui hal tersebut dari pemeriksaan darah rutin (misalnya: peningkatan *alkaline phosphatase* (ALP),  $\gamma$ -*glutamyl transpeptidase* (GGTP), dan kadar imunoglobulin (IgM), peningkatan *erythrocyte sedimentation rate*, peningkatan bilirubin, pemanjangan waktu protrombin, dll)

Gejala PBC termasuk kelelahan (gejala pertama yang dilaporkan 65% pasien), pruritus (55%), rasa tidak nyaman di kuadran kanan atas (8-17%).<sup>7</sup>

Hasil pemeriksaan fisik tergantung tahapan penyakit. Pada tahap awal,

temuan pemeriksaan fisik normal. Setelah penyakit berlanjut, beberapa tanda dapat ditemukan antara lain hiperpigmentasi (25%), hepatomegali (25%), splenomegali (15%), ikterus (10%), *xanthelasma* (10%); dan pada tahap akhir: *sicca syndrome* (50-75%): *xerophthalmia* (mata kering), *xerostomia* (mulut kering), *Kayser-Fleischer ring* (jarang).<sup>7</sup>

#### DIAGNOSIS

Diagnosis secara umum berdasarkan kriteria *American Association for Study of Liver Diseases*:<sup>1,8</sup>

1. Bukti biokimia kolestasis dengan peningkatan aktivitas *alkaline phosphatase* (Besarnya peningkatan berhubungan dengan beratnya duktopenia dan inflamasi, tidak terdapat kisaran kenaikan khusus pada diagnosis PBC), minimal selama 6 bulan
2. Adanya AMA (*antimitochondrial antibodies*)
3. Bukti histopatologi adanya kolangitis destruktif non-supuratif dan kerusakan ductus bilier interlobular (*Class I, Level B*) pada biopsi hati

Rekomendasi diagnosis PBC adalah jika ditemukan dua dari tiga kriteria tersebut.

AMA ditemukan pada hampir 95% pasien PBC, *antinuclear antibody* dan *anti-smooth muscle antibody* ditemukan pada hampir separuh pasien PBC. Pada kurang lebih 5%-10% pasien, antibodi AMA tidak terdeteksi atau titernya rendah (1/80), dengan menggunakan teknik *immunofluorescent*. Adanya antibodi lebih penting dibandingkan kadarnya. Pada beberapa pasien, *antinuclear antibody*, khususnya anti-GP210 dan/atau anti-SP100 terdeteksi dan berhubungan dengan prognosis; pada beberapa pasien dengan AMA negatif, antibodi terhadap komponen mayor M2 (PDC-E2, *2-oxo-glutaric acid dehydrogenase complex*) terdeteksi menggunakan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay* atau *western blot techniques*.<sup>8,9</sup>

Pada pasien dengan bukti biokimia kolestasis (peningkatan bilirubin terkonjugasi, peningkatan *alkaline phosphatase*, peningkatan  $\gamma$ -*glutamyl transpeptidase*, peningkatan asam empedu dan kolesterol), diperlukan pemeriksaan USG hati dan saluran bilier. Apabila sistem bilier normal dan AMA



positif, tidak diperlukan pemeriksaan radiologi lanjutan. Apabila diagnosis masih belum jelas, *cholangiography* mungkin perlu untuk eksklusi *primary sclerosing cholangitis* atau penyakit traktus bilier lain.<sup>1</sup>

Biopsi hati diperlukan untuk diagnosis pada PBC dengan AMA negatif dan untuk eksklusi penyakit lain yang menyertainya, seperti *autoimmune hepatitis* (AIH) dan *non-alcoholic steatohepatitis*. Biopsi hati juga menyediakan informasi prognosis. Secara histologi ditemukan kolangitis kronik non-supuratif yang mempengaruhi interlobular dan septum duktus bilier. Infiltrat sel plasma, makrofag, sel *polymorphonuclear* (khususnya eosinofil), dan terkadang granuloma epitelioid. Ukuran biopsi minimal 10-15 portal traktus harus ada untuk bukti kolangitis dan *ductopenia*.

## TERAPI

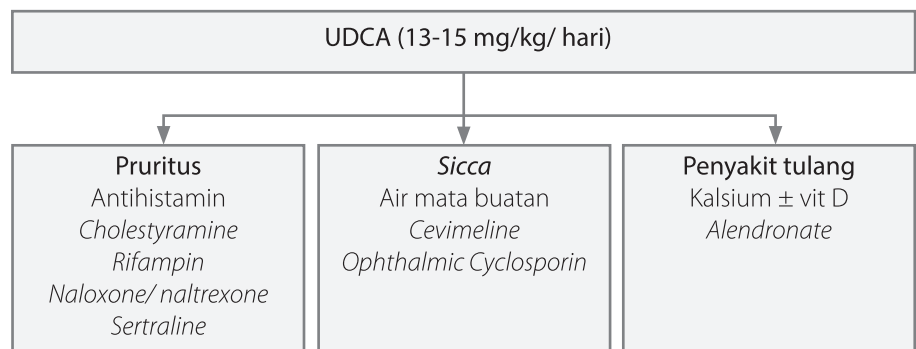
Tujuan terapi adalah untuk memperlambat perburukan penyakit dan untuk mengatasi gejala-gejala (misalnya: pruritus, osteoporosis, dan *sicca syndrome*). Berikut algoritme terapi sesuai rekomendasi *American Association for Study of Liver Diseases* (Gambar).<sup>1,8</sup>

## UDCA

Terapi UDCA/ *ursodeoxycholic acid* menggunakan rekomendasi dosis 13-15 mg/kg dianggap sebagai terapi lini pertama untuk PBC. UDCA merupakan asam empedu hidrofilik natural, mempunyai fungsi yang berhubungan dengan *hydrophilic bile acid pool* dengan efek koleretik langsung, antiinflamasi, dan sifat anti-apoptosis epitel hati. Dari studi acak dengan kontrol, pemberian UDCA memperbaiki biokimia serum fungsi hati dan histologi PBC. UDCA juga diketahui dapat memperpanjang kelangsungan hidup tanpa transplantasi hati; metaanalisis menemukan bahwa risiko kematian atau transplantasi hati menurun 32% pada pasien yang mendapat UDCA dibandingkan plasebo.<sup>1,8</sup>

Berbagai pengobatan tambahan diberikan pada pasien yang mempunyai respons UDCA suboptimal, termasuk *steroids*, *azathioprine*, *mycophenolate mofetil*, *methotrexate*, *colchicine*, *silymarin*, dan *bezafibrate*.<sup>1</sup>

*Corticosteroids* diketahui memperbaiki pemeriksaan serum fungsi hati dan gambaran histologi, namun memperburuk densitas



Gambar. Algoritma terapi PBC

mineral tulang pasien PBC. Pada pasien PBC, penggunaan jangka panjang dilarang. Kombinasi *prednisolone* (10 mg/hari, selama 9 bulan) dengan UDCA (10 mg/kg/hari) lebih memperbaiki histologi hati pada PBC tahap awal dibandingkan UDCA saja.

Kombinasi *budesonide* dengan UDCA bermanfaat pada parameter biokimia dan histologi hanya pada tahap awal. Studi kombinasi UDCA dan *budesonide* pada pasien PBC tahap awal yang tidak merespons UDCA saja, harus masih dikonfirmasi keamanan jangka panjangnya dan efeknya pada penundaan atau pencegahan kebutuhan transplantasi hati. Trombosis vena porta pada pasien *stage IV* dengan hipertensi portal dihubungkan dengan efek *budesonide* jangka pendek.<sup>9</sup>

Obat immunosupresif lain seperti *cyclosporine A*, *methotrexate*, *chlorambucil*, dan *mycophenolate mofetil* hanya memiliki efek marginal, tidak efektif, bahkan membahayakan dalam jangka panjang dan tidak dapat dijadikan terapi standar PBC.<sup>9</sup>

Anti-fibrosis, misalnya *colchicines*, ternyata inferior terhadap UDCA, apabila dikombinasi dengan UDCA, tidak bermakna dalam memperbaiki gejala, hasil pemeriksaan fungsi hati, *marker* serum untuk fibrosis, dan gambaran histologi. Penambahan *colchicine* pada terapi UDCA, tidak dapat direkomendasikan pada terapi PBC.<sup>9</sup>

*Malotilate*, *thalidomide*, *silymarin*, dan *atorvastatin* tidak efektif. *Sulindac* dan *peroxisome proliferator-activated receptor a* (PPARa) agonis, *bezafibrate* memperbaiki beberapa pemeriksaan fungsi hati, dan masih dibutuhkan studi lebih lanjut.

## Transplantasi Hati

Transplantasi hati memperbaiki kelangsungan hidup pasien PBC; efektif untuk sirosis terdekompensasi atau gagal hati. Kurang lebih 20% pasien mendapat PBC berulang pada 5 tahun pasca-transplantasi.<sup>9</sup>

## Simptomatik<sup>10</sup>

Pruritus sering refrakter terhadap terapi medis dan mempengaruhi kualitas hidup pasien, terapi lini pertama untuk pruritus ringan-sedang adalah antihistamin, namun harus hati-hati pada pasien sirosis dan dengan gejala ensefalopati karena antihistamin dianggap dapat lebih menekan fungsi otak. *Cholestyramine* dan *colestipol* efektif mengikat garam empedu di usus. Gatal diharapkan ditunda 1-4 hari sebelum kambuh lagi. *Rifampin* digunakan pada pasien yang tidak berespons terhadap *cholestyramine*, namun mekanisme pasti belum jelas. *Plasmapheresis* pernah digunakan untuk pruritus yang tidak berespons dengan terapi medis, dengan hasil yang baik.<sup>10</sup>

## SIMPULAN

*Primary biliary cirrhosis* (PBC) merupakan penyakit inflamasi/ peradangan hati kronik, progresif lambat, dan merupakan penyakit autoimun. Mekanisme patogenik pasti masih belum diketahui. Berbagai pendekatan diagnosis disebutkan dalam panduan PBC oleh *American Association for Study of Liver Diseases*. Pilihan terapi pertama adalah UDCA (*ursodeoxycholic acid*) 13-15mg/kg. Terapi lain adalah terapi simtomatik.



### DAFTAR PUSTAKA:

1. Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):647-54.
2. Pysopoulos N. Primary biliary cirrhosis. *Medscape* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 29]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/171117-overview#aw2aab6b2b3aa>
3. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(5):1181-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025. [Epub 2012 Jan 13].
4. Liu H, Liu Y, Wang L, Xu D, Lin B, Zhong R, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:100. doi: 10.1186/1471-230X-10-100.
5. Chong VH, Telisinghe PU, Jaliha A. Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(6):622-8.
6. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:1. doi: 10.1186/1750-1172-3-1.
7. Pysopoulos NT. Primary biliary cirrhosis. *Medscape* [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/171117-overview>
8. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. [Epub 2009 Jun 6].
10. Pysopoulos NT. Primary biliary cirrhosis treatment & management. *Medscape* [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/171117-treatment#a1127>

**CME**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)