

AUTOIMMUNE HEPATITIS

Yusri Dianne Jurnal, Yorva Sayoeti, Nelvirina

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang
E-mail : yusridianne@yahoo.com

Abstrak

Hepatitis autoimun merupakan penyakit inflamasi hati yang berat dengan penyebab pasti yang tidak diketahui yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Semua usia dan jenis kelamin dapat dikenai dengan insiden tertinggi pada anak perempuan usia prepubertas, meskipun dapat didiagnosis pada usia 6 bulan. Hepatitis autoimun dapat diklasifikasikan menjadi 2 bagian berdasarkan adanya antibodi spesifik: *Smooth Muscle Antibody* (SMA) dengan anti-actin specificity dan/atau *Anti Nuclear Antibody* (ANA) pada tipe 1 dan *Liver-Kidney Microsome antibody* (LKM1) dan/atau anti-liver cytosol pada tipe 2. Gambaran histologisnya berupa “interface hepatitis”, dengan infiltrasi sel mononuklear pada saluran portal, berbagai tingkat nekrosis, dan fibrosis yang progresif. Penyakit berjalan secara kronik tetapi keadaan yang berat biasanya menjadi sirosis dan gagal hati.

Tipe onset yang paling sering sama dengan hepatitis virus akut dengan gagal hati akut pada beberapa pasien; sekitar sepertiga pasien dengan onset tersembunyi dengan kelemahan dan ikterik progresif ketika 10-15% asimtomatik dan mendadak ditemukan hepatomegali dan/atau peningkatan kadar aminotransferase serum. Adanya predominasi perempuan pada kedua tipe. Pasien LKM1 positif menunjukkan keadaan lebih akut, pada usia yang lebih muda, dan biasanya dengan defisiensi Immunoglobulin A (IgA), dengan durasi gejala sebelum diagnosis, tanda klinis, riwayat penyakit autoimun pada keluarga, adanya kaitan dengan gangguan autoimun, respon pengobatan dan prognosis jangka panjang sama pada kedua tipe.

Kortikosteroid yang digunakan secara tunggal atau kombinasi azathioprine merupakan terapi pilihan yang dapat menimbulkan remisi pada lebih dari 90% kasus. Strategi terapi alternatif adalah cyclosporine. Penurunan imunosupresi dikaitkan dengan tingginya relap. Transplantasi hati dianjurkan pada penyakit hati dekom-pensata yang tidak respon dengan pengobatan medis lainnya.

Kata kunci : hepatitis Autoimmune; Aetiopathogenesis; Lymphocyte disease; Cellular immune attack; Histocompatibility lymphocyte antigen, Immunosuppressive therapy, Cyclosporine, transplantasi hati

Abstract

Autoimmune hepatitis is a severe and inflammatory disease of the liver of unknown etiology carrying high morbidity and mortality. All ages and genders are concerned with a peak of incidence in girls in prepubertal age, even if the disease

has been diagnosed as early as 6 months. Autoimmune hepatitis may be classified in two major subgroups on a presence of a specific set of autoantibodies: smooth muscle antibody (SMA) mostly with anti-actin specificity and/or by antinuclear antibody (ANA) in type 1 and liver-kidney microsome antibody (LKM1) and/or the anti-liver cytosol in type 2. The histological hallmark is “interface hepatitis”, with a mononuclear cell infiltrate in the portal tracts, variable degrees of necrosis, and progressive fibrosis. The disease follows a chronic but fluctuating course usually progressing to cirrhosis and liver failure.

The most frequent type onset is similar to that of an acute viral hepatitis with acute liver failure in some patients; about a third of patients have an insidious onset with progressive fatigue and jaundice while 10-15% are asymptomatic and are accidentally discovered by the finding of hepatomegaly and/or an increase of serum aminotransferase activity. There is a female predominance in both. LKM1-positive patients tend to present more acutely, at a younger age, and commonly have immunoglobulin A (IgA) deficiency, while duration of symptoms before diagnosis, clinical signs, family history of autoimmunity, presence of associated autoimmune disorders, response to treatment and long-term prognosis are similar in both groups.

Corticosteroids alone or in conjunction with azathioprine are the treatment of choice inducing remission in over 90% of patients. An alternative therapeutic strategy is cyclosporine. Withdrawal of immunosuppression is associated with high risk of relapse. Liver transplantation manages patients with decompensated liver disease unresponsive to “rescue” medical treatment.

Key words: Autoimmune hepatitis; Aetiopathogenesis; Lymphocyte disease; Cellular immune attack; Histocompatibility lymphocyte antigen, Immunosuppressive therapy, Cyclosporine, Liver transplantation.

Pendahuluan

Hepatitis autoimun (*Auto Immune Hepatitis* = AIH) adalah salah satu bentuk penyakit hati autoimun, yang mana terjadi inflamasi yang berat pada hati, dengan etiologi yang belum diketahui, dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi.⁽¹⁾ Penyakit hati autoimun dapat ditandai secara histologis dengan gambaran infiltrasi sel mononuklear pada saluran portal, dan secara serologis dengan meningkatnya kadar transaminase dan imunoglobulin G (IgG), serta adanya autoantibodi terhadap antigen hati yang spesifik dan yang tidak spesifik. Kelainan ini menunjukkan respon dengan pengobatan imuno-supresif, yang harus segera diberikan setelah diagnosis ditegakkan. Ada 3 kelainan hati pada anak yang mana terjadinya kerusakan hati berkaitan dengan faktor autoimun, antara lain : AIH, kolangitis sklerosing autoimun, dan AIH *de novo* setelah transplantasi hati.⁽²⁾

AIH pertama kali dilaporkan pada tahun 1950 oleh *Waldenstrom* sebagai bentuk hepatitis kronis pada wanita muda, dengan gambaran inflamasi kronis pada hati yang ditandai dengan ikterik, peningkatan gamma globulin dan amenorrhea, dan cepat berkembang menjadi sirosis. *Kunkel* pada tahun 1950 dan *Bearn* tahun 1956, menggambarkan penyakit ini dengan hepatomegali, ikterik, timbulnya jerawat, hirsutisme, wajah cushingoid, *pigmented abdominal striae*, obesitas, arthritis dan amenorrhea. Tahun 1955, *Joske* pertama kali melaporkan hubungan antara fenomena sel lupus eritematus pada kronik aktif hepatitis virus. Hal ini membuat *Mackay et al* pada tahun 1956 memperkenalkan istilah *lupoid hepatitis* karena ditemukannya *Anti Nuclear Antibody* (ANA) dan sel *Lupus*

Erythematosus (LE). Semenjak itu telah dikenal berbagai istilah, antara lain: hepatitis kronis aktif, hepatitis aktif kronis atau hepatitis aktif kronis autoimun, AIH, hepatitis agresif kronis, dan hepatitis sel plasma. Penelitian terakhir diketahui bahwa sebenarnya tidak ada hubungan antara *Sistemik Lupus Eritematus* (SLE) dengan AIH. Jadi, *lupoid hepatitis* tidak ada hubungannya dengan SLE. Pada tahun 1994, the *International Autoimmune Hepatitis Group* menyatakan istilah "AIH" sebagai istilah yang paling sesuai.⁽¹⁻⁷⁾

EPIDEMIOLOGI

AIH termasuk penyakit yang jarang ditemukan. Di Amerika Serikat, frekuensi AIH diantara penderita dengan penyakit hati kronis berkisar 11-23 %. Di Eropa Barat prevalensinya diperkirakan 0,1-1,2 kasus per 100.000 individu, dengan insiden 0,69 kasus per 100.000 orang per tahun. Di Jepang prevalensinya 0,08-0,015 kasus per 100.000 orang. Di Brunei Darussalam prevalensinya lebih tinggi, yaitu 5,61 kasus per 100.000 orang.^(1-3,5,7-9)

Rasio antara insiden AIH tipe 1 dan AIH tipe 2 adalah 1,5-2 : 1 di Eropa dan Kanada, serta 6-7 : 1 di Amerika Utara dan Selatan serta Jepang. Di Iran, AIH tipe 1 terjadi pada 73,3% anak, AIH tipe 2 terjadi pada 13,3% anak, dan 13,3% lainnya tidak dapat diklasifikasikan. Di Brunei Darussalam, semua penderita merupakan AIH tipe 1.^(1-3,5,7-10)

Penyakit ini paling sering terjadi pada leluhur orang kulit putih di Eropa Utara yang memiliki frekuensi yang tinggi untuk petanda HLA-DR3 dan HLA-DR4. Pada orang Jepang petanda HLA-DR3 mempunyai frekuensi yang rendah, dan AIH lebih berhubungan dengan HLA-DR4. Di

Brunei Darussalam, HLA-DR3 ditemukan pada 18,2% penderita dan HLA-DR4 ditemukan pada 45,5% penderita.^(5,9)

Perempuan lebih sering terkena daripada laki-laki (70-80% penderita adalah perempuan). Perbandingan antara perempuan dengan laki-laki di Iran adalah 2,1 : 1, sedangkan di Brunei Darussalam adalah 3,75 : 1. Terjadi pada dewasa dan anak-anak dengan puncak insiden pada usia 10-20 tahun dan pada usia 45-70 tahun. Separuh dari individu yang terkena lebih muda dari usia 20 tahun dengan puncak insiden pada gadis yang belum menstruasi (premenstrual). AIH juga dilaporkan terjadi pada bayi. Penderita dengan AIH tipe 2 cenderung lebih muda dan 80% diantaranya adalah anak-anak.^(1-3,5,7-10)

Sekarang AIH dikenal sebagai kelainan multisistem yang dapat terjadi pada perempuan atau laki-laki pada semua umur. Kondisi ini dapat terjadi bersamaan dengan penyakit hati yang lain (misalnya : hepatitis virus kronik), juga bisa dicetuskan oleh virus hepatitis (misalnya : hepatitis A) dan bahan kimia (misalnya : minosiklin).⁽⁵⁾

ETIOLOGI

Penyebab pasti dari AIH belum diketahui, tetapi diperkirakan adanya ketidakseimbangan aktifitas limfosit T CD4 dan CD8. Faktor genetik merupakan faktor predisposisi yang penting dalam patogenesis AIH.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Ada 2 serotipe penting yang dikaitkan dengan AIH tipe 1 yaitu HLA-DR3 dan HLA-DR4. Sedangkan AIH tipe 2 dikaitkan dengan HLA-DR7 dan HLA-DQB. Virus, bakteri, bahan kimia, obat dan faktor genetik merupakan faktor pencetus terjadinya proses autoimun pada AIH.^(3,12)

Semua virus hepatotropik dapat dianggap sebagai pencetus, antara lain : virus *measles*, hepatitis A, B, C, D, herpes simplek tipe 1 dan virus *Epstein-Barr*. Sekitar 15-20% kasus dihubungkan dengan infeksi hepatitis B. Pada anak yang terinfeksi hepatitis B pada tahun pertama kehidupan, lebih banyak yang berkembang menjadi kronis (lebih dari 90%), dibandingkan dengan anak yang lebih besar atau dewasa (hanya 5-10%). Pada infeksi hepatitis C akut, 50% akan berkembang menjadi hepatitis kronis.^(3,11,12)

Obat-obatan yang dapat mencetuskan terjadinya AIH adalah *Nitrofurantoin*, *Methylphenidate*, *Atomoxetine*, *Propylthiouracil*, *Risperidone*, *Rifampicine*, *Pyrazinamide*, *Beta Interferon*, *Doxycycline*, *Minocycline*, *Methyl-Dopa*, *Ranitidine*, *Oxyphenisatin*, *Diclofenac*, *Indomethacin*, *Statin*, dan *Ezetimibe*. *Imatinib* yang merupakan *immunomodulatory antineoplastic agent* juga dilaporkan dapat menyebabkan AIH.^(3,12)

Hubungan antara pemakaian obat-obatan herbal dengan AIH pernah dilaporkan pada tahun 2008 oleh *Barski et al*, di mana penderitanya mengkonsumsi preparat herbal dalam bentuk *echinacea*, *combucha*, campuran herbal dari Cina, dan *kava kava*. Pengobatan herbal merupakan bentuk pengobatan tambahan yang sangat berkembang di pasaran akhir-akhir ini.⁽¹⁶⁾ Jenis herbal lain yang dapat menjadi pencetus terjadinya AIH adalah *Black cohosh*, *Ma Huang* (*Ephedra*), *Dai-saiko-to*, *Sho-saiko-to* dan melatonin.⁽³⁾

Transplantasi hati juga dapat berkembang menjadi AIH sebagai komplikasi jangka panjangnya.

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2000 oleh *Hernandez et al* menemukan bahwa risiko berkembangnya AIH muncul lebih besar pada anak setelah trnsplantasi hati tanpa riwayat AIH sebelumnya dibandingkan populasi anak secara umum. AIH timbul setelah 1,5-9 tahun (rata-rata 3,5 tahun) transplantasi hati.⁽¹⁷⁾

PATOGENESIS

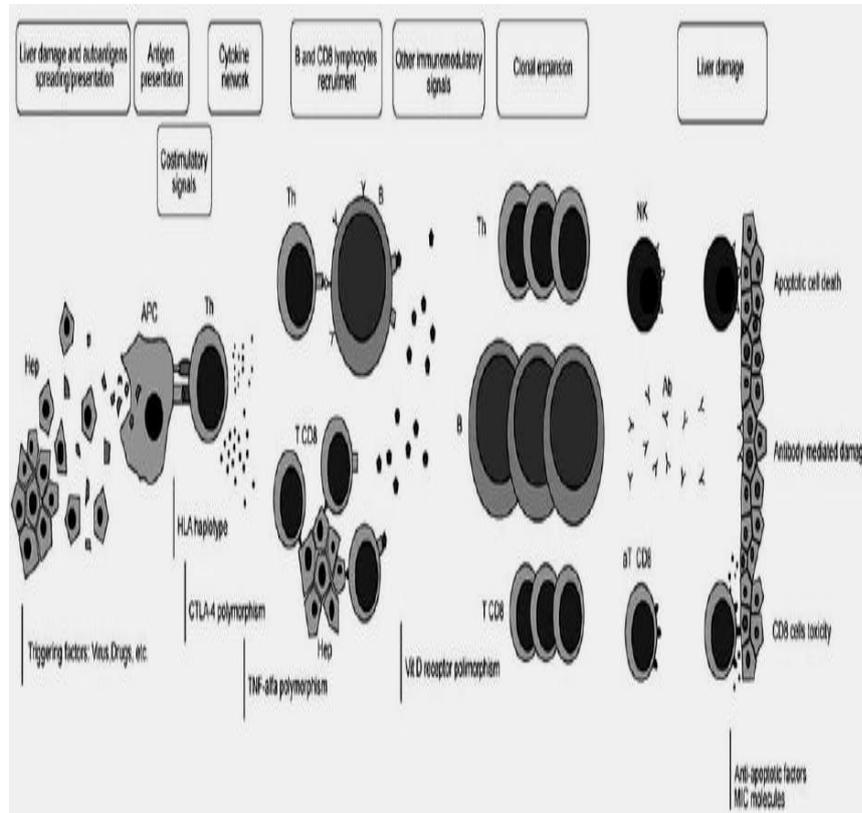
Mekanisme yang menjelaskan terjadinya proses autoimun pada sel hepatosit belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan beberapa penelitian dapat diperkirakan bahwa AIH merupakan penyakit multifaktorial. Latar belakang genetik yang kompleks mungkin berperan dalam menghadapi autoantigen hati dan untuk meningkatkan respon imun terhadap lingkungan dan antigen diri sendiri. Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat peningkatan titer antibodi terhadap berbagai antigen mikroba pada pasien hepatitis kronis aktif. Defek spesifik non-antigen ini, juga terlihat pada beberapa hubungan tingkat pertama yang diperoleh secara *in vivo* dan *in vitro* dari dosis farmakologis kortikosteroid serta secara umum dikait-kan dengan defek "T-cell suppression". Sistem imun terlibat secara menyeluruh dan semua langkah pengembangan respon imun terkait secara nyata.⁽¹⁾ (lihat gambar 1)

Langkah pertama yang mencetuskan reaksi imun adalah aktivasi limfosit T oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) pada permukaan sel, yang merupakan suatu peptida bersifat sebagai antigenik dalam mengikat molekul *Human Leukocytes Antigens* (HLA) kelas II. Molekul HLA kelas II ini melibatkan kromosom 6, pada 6p21.3 *band*, yang mendekati gen bagi HLA kelas I dan

III, menggambarkan sejumlah *haplotype* karena ketidakseimbangan di antara lokus HLA. Molekul HLA kelas II menggambarkan membran khusus sel APC, tetapi juga mempengaruhi garis sel yang berbeda, yang hanya melibatkan peptida pendek dari residu 13-23 asam amino sebagai produk akhir proses internalisasi dan pencernaan parsial oleh sel APC protein ekstraseluler. Pengenalan kompleks "HLA kelas II-peptida eksogen" dihambat oleh reseptor sel T-helper yang spesifik sebagaimana pengenalan kembali oleh CD4. Molekul HLA kelas II tidak hanya berperan penting terhadap aktivitas T helper, tetapi juga dalam mengaktivasi sel B.⁽¹⁾

Sisi fungsional molekul HLA II, alur perlekatan peptida, terutama dalam rantai polipeptida DRb yang menyusun, bersama dengan DRa, DR heterodi-merous. Alel lokus DRB bersifat sangat polimorf, seperti yang digambarkan oleh penelitian kristalografi X-ray, dan menunjukkan 3 *hypervariable region* (HVR) sebagai tanda motif asam amino. DRB haplotypes termasuk, dalam ketidakseimbangan yang kuat, lokus kedua menandai rantai DRb yang berbeda. Konsekuensi dari polimorfisme kompleks ini adalah bahwa tiap individu membawa 2-4 molekul DR yang berbeda dengan alat perlekatan dan afinitas yang berbeda. Sifat dan struktur rantai poli-peptida HLA kelas II, khususnya molekul DR, sangat mempengaruhi sifat dan struktur peptida antigenik and the pertalian hubungan dan keinginan antara kompleks antigen-MHC II dan reseptor sel T. Jika proses perlekatan ini tidak efektif, sel T-helper sisa tidak terikat. Autoantigen yang sesuai untuk memicu respon imun sel CD4, efektivitas

aktivasi imunosit, secara genetik genotipe HLA kelas II.⁽¹⁾ menunjukkan dan tergantung pada



Gambar 1. Model Hipotesis Patogenesis AIH⁽¹⁾

Hep=hepatocytes; APC=Antigen presenting cell; Th=T helper lymphocyte; T CD8=T cytotoxic lymphocyte; B=B lymphocyte; NK=Natural Killer lymphocyte; aT CD8=activated cytotoxic lymphocyte.

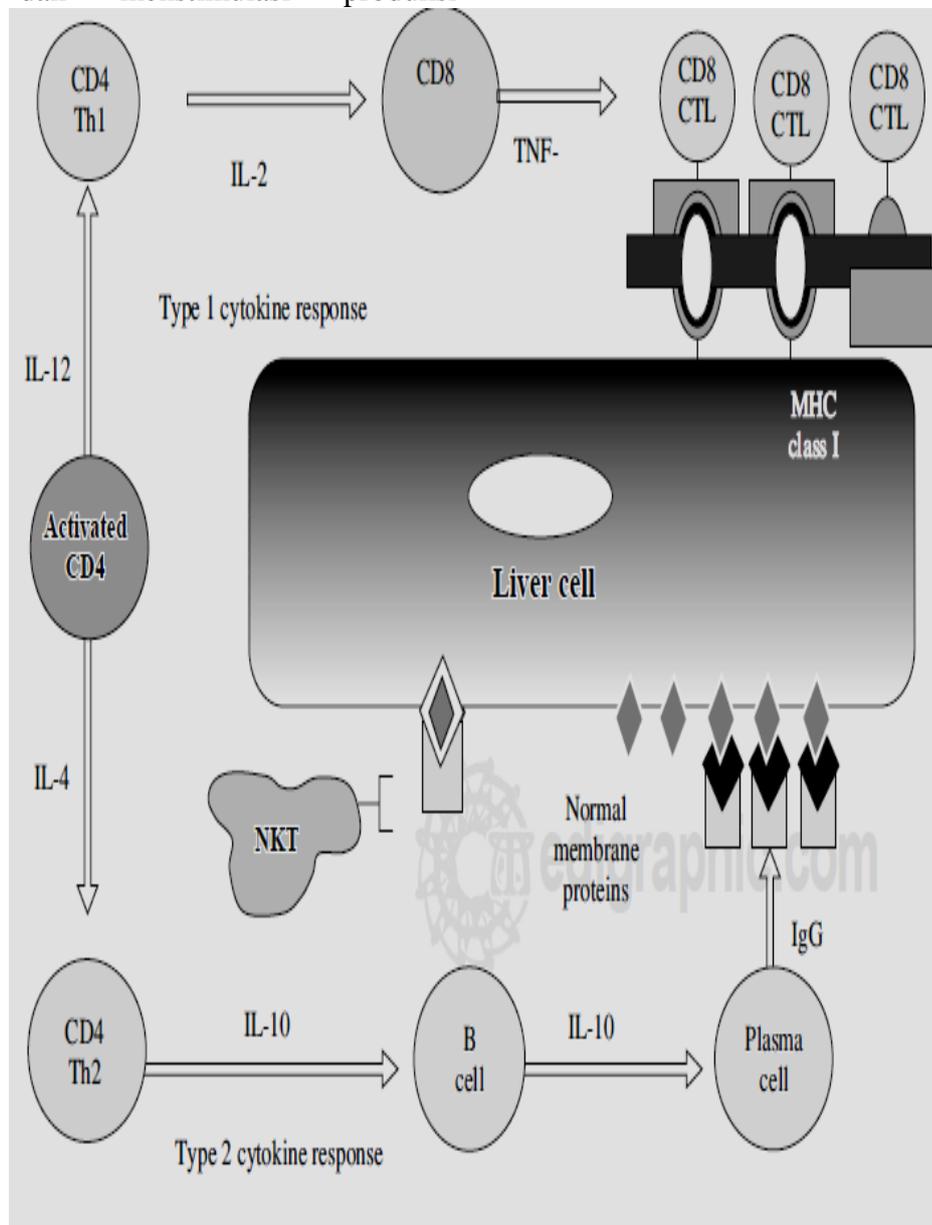
Sel T-helper CD4⁺ merupakan sel efektor yang penting, di mana aktivasi dan diferensiasinya merupakan langkah awal jalur patogenik (lihat Gambar 2). Sel *natural killer T* (NKT) banyak ter-dapat pada hati dan berperan pada patogenesis penyakit. Sel NKT lebih banyak diproduksi di sumsum tulang dibandingkan dengan di timus, mengurangi reseptor antigen spesifik dan memproduksi interferon (IFN) gamma, dan *Tumor Necrosis*

Factor (TNF) alfa. Semua ini dihambat oleh sel dengan ekspresi normal *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dan oleh reseptor inhibisi yang diaktivasi oleh glikolipid. Sel target dengan ekspresi MHC yang menyimpang, akan mempertahankan diri menghadapi virus atau kanker, serta mendukung terjadinya regenerasi hepar.⁽⁸⁾

Sitokin imunoregulator berperan dalam diferensiasi imunosit melalui *cross-regulatory action* yang mengaktifkan mekanisme seluler dan humoral akibat perlukaan sel hati (lihat gambar 2). Interleukin (IL)-2, IFN gamma, dan TNF alfa menggambarkan respon sitokin tipe 1 (Th1) yang

mengatur mekanisme imun seluler dengan perantaraan ekspansi klonal limfosit T sitotoksik. Respon sitokin tipe 1 memperbaiki perlukaan sel hati dengan menambah infiltrasi jaringan yang tersensitisasi sel T sitotoksik (sito-toksisitas seluler). IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 dan IL-13 menggambarkan respon sitokin tipe 2 (Th2) yang mempengaruhi respon imun humoral dengan mengaktivasi sel B dan menstimulasi produksi

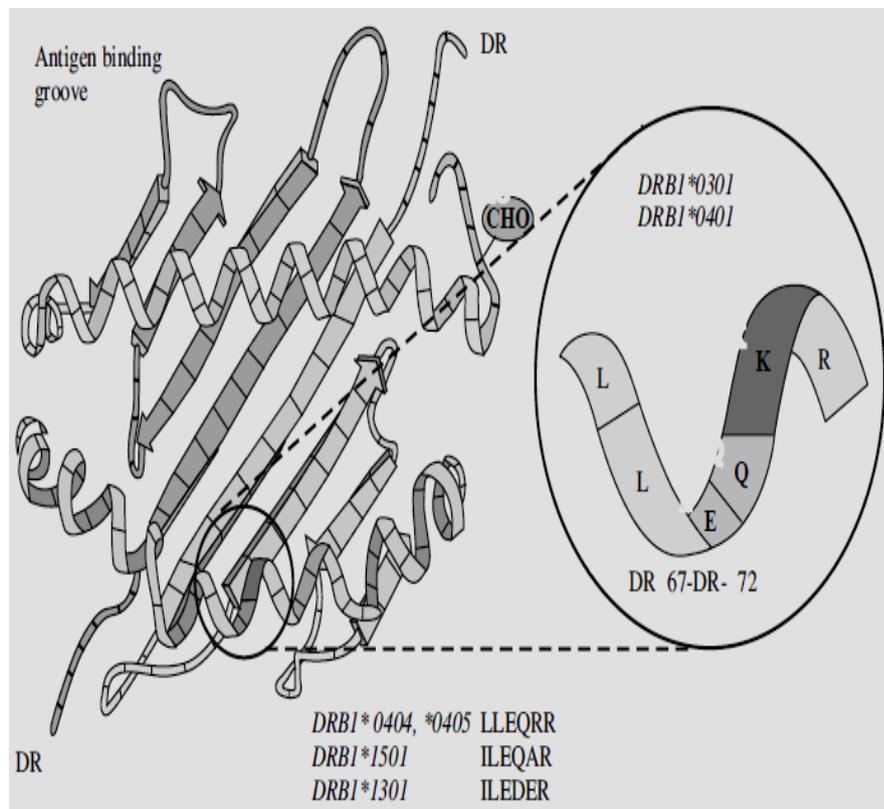
autoantibodi. Respon imun tipe 2 memperbaiki perlukaan sel hati dengan kompleks imunoglobulin pada permukaan hepatosit sebagai target sel NKT (sito-toksisitas yang diperantarai sel yang tergantung antibodi). Respon sitokin tipe 2 juga memiliki efek antiinflamasi yang mempengaruhi aksi sitokin tipe 1.⁽⁸⁾



Gambar 2. Jalur Sitokin Diferensiasi Imunosit.⁽⁸⁾

Enam untaian asam amino antara posisi 67 dan 72 pada rantai DR β molekul MHC kelas II merupakan untaian kritis oleh alel yang peka. DRB1*0301 dan DRB1*0401 menandai untaian identik LLEQKR (sisipan), di mana *lysine* (K) merupakan faktor penentu kritis pada posisi DR β 71. DRB1*0404 dan DRB1*0405, sebagai alel yang peka pada orang dewasa bangsa Meksiko, Jepang, Cina dan Argentina, menandai untaian yang sama kecuali

untuk *arginine* (R) pada posisi DR β 71. DRB1*1501 yang melindungi terhadap AIH tipe 1 pada bangsa kulit putih di Amerika Utara dan Eropa bagian utara, menandai *isoleucine* (I) bagi *leucine* (L) pada posisi DR β 67 dan *alanine* (A) bagi *lysine* (K) pada posisi DR β 71. DRB1*1301 yang dihubungkan dengan AIH tipe 1 pada anak-anak di Argentina dan Brazil, menandai ILEDER pada posisi DR β 67-72 di mana asam glutamat (E), asam aspartat (D), dan asam glutamat (E) berada pada posisi DR β 69, 70 dan 71 secara berurutan. Struktur dan peralatan elektrostatis dari alur perlekatan antigen dapat menggambarkan berbagai antigen.⁽⁸⁾



Gambar 3. Gambaran Untaian pada Alur Perlekatan Antigen Molekul MHC Kelas II⁽⁸⁾

KLASIFIKASI

Ada 3 klasifikasi AIH yang diperoleh berdasarkan marker serologis, tetapi hanya 2 tipe yang memiliki fenotipe klinis yang jelas, seperti yang dijelaskan pada tabel 1. Tidak ada penyebab yang khusus, gejala yang khas atau strategi penatalaksanaan tertentu.⁽⁸⁾

AIH tipe 1 merupakan bentuk yang paling sering ditemukan, terdapat pada 80% kasus, dan ditandai dengan ditemukannya *Anti Nuklear Antibody* (ANA) dan/atau *Smooth Muscle Antibody* (SMA). 78% penderitanya adalah perempuan, dengan rasio antara perempuan : laki-laki adalah 3,5 : 1. AIH mempunyai gambaran *bimodal age*, karena sering terjadi pada usia 10 – 30 tahun dan usia 40 – 50 tahun. Sekitar 48% pasien berusia < 40 tahun dan penyakit ini dapat mengenai bayi. AIH tipe 1 dapat dikaitkan dengan penyakit imunitas lainnya, seperti *thyroiditis*, *Grave's disease*, dan *ulcerative colitis*. Jenis ini responnya sangat baik dengan pemberian kortikosteroid. Sekitar 25% penderitanya telah disertai dengan sirosis saat diagnosis.^(4,8,18,19)

AIH tipe 2 ditandai dengan ditemukannya antibodi terhadap *microsome* hati/ginjal (anti-LKM1). Jenis ini merupakan *predominance* pada perempuan. Jenis ini terutama ditemukan pada anak, tetapi 20%

penderitanya di Eropa adalah orang dewasa dan hanya 4% di Amerika Serikat. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 10 tahun, tetapi jenis ini juga ditemukan pada orang dewasa, terutama di Eropa. AIH tipe 2 ini dapat dikaitkan dengan penyakit imunitas lainnya, seperti *thyroiditis*, *vitiligo*, *diabetes mellitus* tipe 1, dan *Autoimmune Poly Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy* (APECED). Jenis ini cukup baik dengan pemberian kortikosteroid. AIH tipe 2 ini berisiko tinggi untuk menjadi sirosis dan fulminan.^(4,8,18,19)

AIH tipe 3 merupakan jenis yang paling sedikit, yang ditandai dengan ditemukannya antibodi terhadap *Soluble Liver Antigen / Liver - Pancreas* (anti-SLA/LP). Jenis ini paling banyak ditemukan pada perempuan (91%) dengan usia rata-rata 37 tahun (antara 17-67 tahun). Autoantibodi lainnya, misalnya ANA, SMA dan anti-LKM1 bisa terdapat bersamaan dengan anti-SLA/LP dan hanya 26% penderita yang memiliki anti-SLA/LP sebagai hasil serologis dasarnya. Penderita dengan anti-SLA/LP tidak dapat dibedakan dari AIH tipe 1, baik secara klinis atau laboratorium, fenotipe HLA, ataupun respon terhadap kortikosteroid. Definisi AIH tipe 3 telah banyak ditinggalkan saat ini.^(4,8,18,19)

Tabel 1. Klasifikasi AIH⁽⁸⁾

Clinical features	Type 1	Type 2
Signature markers	SMA, ANA	Anti-LKM1
Autoantigen	Unknown	CYD2D6
Age (years)	Infancy to old age	Pediatric (2-14)
Female (%)	78	89
Acute or fulminant onset	Yes	Yes
Immune diseases (%)	38	34
Typical concurrent immune diseases	Thyroiditis Graves' disease Ulcerative colitis	Thyroiditis Vitiligo Type 1 diabetes APECED
HLA associations	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4A-Q0, DR7
Allelic risk factors	<i>DRB1*0301, DRB1*0401</i> <i>DRB1*0404, DRB1*0405</i> <i>DRB1*1301</i> <i>DRB1*1501</i> (protective)	<i>DRB1*07</i>
Autoimmune promoter genes (putative)	<i>Tumor necrosis factor-α</i> <i>Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)</i> <i>Vitamin D receptor (VDR)</i> <i>Tyrosine phosphatase CD45</i> <i>Fas</i> <i>MHC class I chain-related A (MICA)</i>	Unknown
Steroid responsive	+++	++

SMA = smooth muscle antibodies; ANA = antinuclear antibodies; anti-LKM1 = antibodies to liver/kidney microsome type 1; CYD2D6 = cytochrome 2D6; APECED = polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; MHC = major histocompatibility complex.

DIAGNOSIS

AIH pada anak terjadi pada usia rata-rata 10 tahun untuk tipe 1 dan 7 tahun untuk tipe 2. Gejala klinis pada anak agak berbeda dibandingkan dewasa. Gejala yang paling sering timbul sama dengan hepatitis virus akut, antara lain ikterik, urine yang pekat, feses yang pucat, malaise, serta anorexia yang dikaitkan dengan mual/muntah dan nyeri perut. Hepatomegali, splenomegali, dan tanda-tanda gangguan fungsi hati sering terjadi, sirosis dan fibrosis berat sering ditemukan. Peningkatan aktivitas amino-transferase serum bersifat menetap. Pada beberapa kasus, penderita dapat berkembang menjadi gagal hati akut dengan ensefalopati. Pada keadaan ini, dengan hepatitis fulminan, terutama terjadi pada usia lebih muda dan lebih sering tergolong AIH tipe 2.⁽¹⁾

Penderita dapat bersifat asimtomatik pada 10-15% kasus, dimana tiba-tiba ditemukan hepatomegali atau peningkatan kadar aminotransferase serum. AIH jarang disertai tanda-tanda hipertensi portal seperti perdarahan akibat pecahnya varises esofagus atau gejala yang berkaitan dengan gangguan autoimun ekstrahepatik.⁽¹⁾

Penyakit autoimun ekstrahepatik ditemukan pada 10-20% penderita dan pada 20-40% hubungan kekerabatan tingkat pertama. Distribusi

proses autoimun pada anggota keluarga tidak ver-beda antara AIH tipe 1 dan 2.⁽¹⁾

Di samping autoantibodi yang menggambarkan kedua tipe AIH, terdapat peningkatan kadar aminotransferase serum sampai 50x di atas nilai normal pada penderita yang tidak diobati. Kadar *gamma* Glutamyl Transferase (*gamma* GT) bisa normal atau sedikit meningkat. Peningkatan *gamma* GT yang signifikan mengarahkan ke terjadinya kerusakan duktus biliaris, dan dapat juga menjadi sindrom yang tumpang tindih atau *autoimmune cholangitis*. Imunoglobulin G meningkat pada 80% penderita. Gambaran ini khas pada AIH tipe 1, tetapi bisa tidak ditemukan pada penderita yang lebih muda dengan AIH tipe 2. Kadar albumin serum bisa normal pada fase awal, tetapi bisa menurun pada kasus yang sudah disertai sirosis dengan insufisiensi hati atau disertai ascites. Penurunan kadar protrombin menunjukkan beratnya gangguan fungsi hati. Defisiensi imunoglobulin A serum lebih sering terjadi pada AIH tipe 2 dan dikaitkan dengan penurunan kadar C4 yang diturunkan.⁽¹⁾

Diagnosis AIH secara klinis telah ditetapkan berdasarkan diskusi secara internasional dan dapat digambarkan pada tabel 2.⁽⁸⁾

Tabel 2. Kriteria Internasional untuk Diagnosis AIH⁽⁸⁾

Diagnostic Criteria	
Definite AIH	Probable AIH
Normal α -1 AT phenotype	Partial α -1 AT deficiency
Normal ceruloplasmin level	Nondiagnostic ceruloplasmin/copper levels
Normal iron and ferritin levels	Nondiagnostic iron and/or ferritin changes
No active hepatitis A, B and/or C infection	No active hepatitis A, B and/or C infection
Daily alcohol <25 g/day	Daily alcohol <50 g/day
No recent hepatotoxic drugs	No recent hepatotoxic drugs
Predominant serum AST/ALT abnormality	Predominant serum AST/ALT abnormality
Globulin, γ -globulin or IgG level \geq 1.5 times upper limit of normal	Hypergammaglobulinemia of any degree
ANA, SMA, or anti-LKM1 \geq 1:80 in adults and \geq 1:20 in children;	ANA, SMA or anti-LKM1 \geq 1:40 in adults;
no AMA	other autoantibodies
Interface hepatitis, moderate to severe	Interface hepatitis, moderate to severe
No biliary lesions, granulomas or prominent changes suggestive of another disease	No biliary lesions, granulomas or prominent changes suggestive of another disease

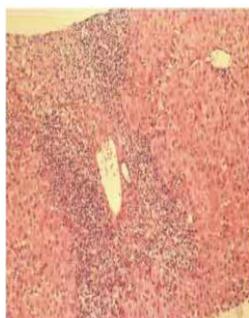
AIH = autoimmune hepatitis; α -1 AT = alpha-1 anti-trypsin; ANA = antinuclear antibodies; SMA = smooth muscle antibodies; anti-LKM1 = antibodies to liver/kidney microsome type 1; AMA = antimitochondrial antibodies; IgG = serum immunoglobulin G level.

Pada keadaan akut, termasuk dalam keadaan fulminan, AIH dapat dikenal dan penting untuk didiagnosis secara cepat dan diberikan pengobatan secara tepat. Gambaran histologis AIH dapat berupa *interface hepatitis* dengan gambaran infiltrasi sel inflamasi mononuklear melalui saluran portal ke

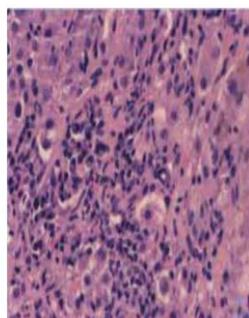
jaringan parenkim hati (lihat gambar 4). Gambar 5 menunjukkan gambaran hiperkromatik nukleus sel plasma yang dikelilingi oleh daerah *halo* sitoplasma. Gambaran histologis keadaan akut menunjukkan suatu *pansinar hepatitis* yang dapat disebabkan oleh infeksi virus akut atau *drug-induced hepatitis*,

dengan gambaran infiltrasi sel inflamasi mononuklear ke ruang sinusoid hati yang berkaitan dengan perubahan degeneratif dan regeneratif sel hati (lihat gambar 6). Serta gambaran *sentri-lo-bular* atau *perivenular* (*Rappaport zone 3*) yang disebabkan oleh luka toksik yang akut, dengan gambaran inflamasi dan keluarnya hepatosit di sekitar muara vena hepatica, inflamasi difus yang ringan, serta struktur hepatic yang tidak bera-turan (lihat gambar 7).⁽⁸⁾

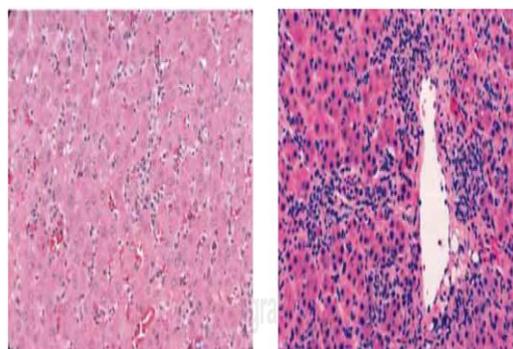
Perubahan dari bentuk *perivenular* (*Rappaport zone 3*) menjadi bentuk *interface hepatitis* telah diperoleh melalui biopsi spesimen dari pasien dengan penyakit onset akut, yang menunjukkan gambaran luka yang sulit dikenali pada spesimen. Bentuk eksaserbasi dari penyakit hati kronik yang tidak dikenal dapat menunjukkan gambaran yang akut, dan hal ini dapat menunjukkan keadaan hipoalbuminemia, trombositemia, ascites, varises esofagus, dan/atau fibrosis septal atau sirosis pada pemeriksaan secara histologis. Tidak ada pemeriksaan klinis atau histologis yang spesifik untuk penyakit ini. Diagnosis AIH membutuhkan pemeriksaan yang mengeksklusi kelainan lain.⁽⁸⁾



Gambar 4. Interface Hepatitis⁽⁸⁾



Gambar 5. Plasma Cell⁽⁸⁾



Gambar 6. Pancinar Hepatitis⁽⁸⁾

Gambar 7. Perivenular Necrosis⁽⁸⁾

(Rappaport zone 3)

Selama faktor pencetus/penyebab AIH tidak diketahui, perlu ditentukan apakah AIH ini berupa suatu sindrom yang terdiri dari berbagai etiologi atau suatu penyakit tunggal dengan perbedaan klinis yang progresif. Klasifikasi AIH berdasarkan atas profil autoantibodi serologis ataupun marker genetik. Diagnosis AIH tidak dapat berdasarkan marker histologik tertentu. Penilaian histologis jaringan hati dibutuhkan untuk menilai derajat penyakit untuk memonitor terapi.⁽⁴⁾

Hepatitis virus dieksklusi dengan menggunakan tes yang sesuai dan sebaiknya paling sedikit memasukkan virus hepatitis A, B, dan C. Eksklusi infeksi virus hepatitis E tidak direkomendasikan. Eksklusi patogen virus hepatotropik lainnya (misalnya: *citomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, virus kelompok her-pes lainnya) hanya direkomendasikan pada kasus tersangka, tetapi mungkin sangat membantu bila diagnosis AIH berdasarkan kriteria tadi masih belum jelas.⁽⁴⁾

Tes antibodi sebaiknya melibatkan tes imunofluoresen terhadap *Anti Mitochondrial Antibody* (AMA). Bila nilainya positif, tes reaktivitas dengan autoantigen yang berkaitan dengan *primary biliary cirrhosis* (PBC) dapat

dilakukan dengan *pyruvate dehydrogenase* subunit E2 (PDH-E2) dan *Branched - Chain Ketoacid Dehydrogenase* subunit E2 (BCKD-E2), yang dapat membantu mengeksklusi PBC atau menilai adanya suatu sindrom yang tumpang-tindih.⁽⁴⁾

Bila terdapat profil biokimia kolestasis (peningkatan *alkaline phosphatase*) diperlukan *cholangiography* untuk mengeksklusi PSC atau tumpang-tindih antara PSC dan AIH, yang lebih sering terdapat

pada anak. *Magnetic resonance cholangio-pancreaticography* yang bersifat non-invasif merupakan tambahan bagi *endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography* yang lebih invasif.⁽⁴⁾

Tes standar untuk mengeksklusi penyebab genetik utama pada penyakit hati kronis mungkin perlu untuk menyempurnakan evaluasi diagnostik pada kasus *Wilson's disease*, *hemochromatosis*, dan *alfa₁-antitrypsin deficiency*.⁽⁴⁾

Tabel 1. Differential Diagnosis AIH serta Tes yang Berkaitan⁽⁴⁾

Suspected differential diagnosis	Test performed to exclude
Hepatitis C infection (HCV)	Anti HCV (HCV RNA)
Hepatitis B and D (HBV, HDV)	HBsAg, anti-HBc (HBV DNA) Anti-HDV, HDV RNA only when HBsAg positive
Hepatitis A virus (HAV)	Antibodies, serology: IgG, IgM
Hepatitis E virus (HEV)	Only if suspected
Ebstein-Barr virus (EBV)	Only if suspected
Herpes simplex virus (HSV)	Only if suspected
Cytomegaly virus (CMV)	Only if suspected
Varizella zoster zirus (VZV)	Only if suspected
Drug-induced hepatitis	History, if applicable withdrawal of drug LKM-2, LM autoantibody in selected cases
Primary biliary cirrhosis (PBC)	Antimitochondrial antibodies (AMA) Specificity of reactivity: PDH-E2, BCKD-E2 Liver histology: copper deposition in bile ducts Unresponsive to steroids
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	Cholangiography
Wilson's disease	Ceruloplasmin, urine copper, eye examination, quantitative copper in liver biopsy
Hemochromatosis	Serum ferritin, serum iron, transferrin saturation, liver histology: iron staining, quantitative iron in biopsy Genetic testing: C282Y, H63D mutation of HFE gene in Caucasoids
α ₁ -Antitrypsin deficiency	Phenotype testing: PiZZ/PiSS/PiMZ/PiSZ

Diagnosis AIH ditegakkan dengan menggunakan sistem skor yang telah direvisi oleh *International Autoimmune Hepatitis Group* dan *International Association for the Study of the Liver*, yang diuraikan pada tabel 2.^(4,8)

Tabel 2. Kriteria Diagnostik Internasional untuk AIH^(4,8)

Parameter	Score
Gender	
Female	+2
Male	0
Serum biochemistry	
Ratio of elevation of serum alkaline phosphatase vs. aminotransferase	
>3.0	-2
1.5-3	0
<1.5	+2
Total serum globulin, γ -globulin, or IgG	
Times upper normal limit	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
Autoantibodies (titers by immunofluorescence on rodent tissues)	
Adults	
ANA, SMA, or LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Antimitochondrial antibody	
Positive	-4
Negative	0
Hepatitis viral markers	
Negative	+3
Positive	-3
Other etiological factors	
History of drug usage	
Yes	-4
No	+1
Alcohol (average consumption)	
<25 g/day	+2
>60 g/day	-2
Genetic factors: HLA DR3 or DR4	+1
Other autoimmune diseases	+2
Response to therapy	
Complete	+2
Relapse	+3
Liver histology	
Interface hepatitis	+3
Predominant lymphoplasmacytic infiltrate	+1
Rosetting of liver cells	+1
None of the above	-5
Biliary changes	-3
Other changes	-3
Seropositivity for other defined autoantibodies	+2

NOTE. Interpretation of aggregate scores: definite AIH, >15 before treatment and >17 after treatment; probable AIH, 10-15 before treatment and 12-17 after treatment.

Validitas skor telah dikonfirmasi pada 6 penelitian besar terhadap 983 pasien. Sensitifitas skor untuk menegakkan diagnosis *definite* atau *probable* AIH adalah 89,8%.

Spesifisitas untuk membedakan AIH dari sindrom yang tumpang-tindih adalah rendah. Kriteria diagnostik untuk PSC, PBC, dan *autoimmune cholangitis* (PBC dengan AMA

negatif), menunjukkan spesifisitas skor 37,1% untuk probable AIH, dan hanya 60,8% yang mengeksklusi AIH pada penyakit bilier. Pada skor yang telah direvisi, pasien yang terbukti PBC atau PSC secara histologis dan kolangiografi digambarkan sebagai varian penyakit kolestatik dan bukan AIH. Secara khusus, granuloma yang terdeteksi dengan baik, patologi PSC, PBC, dan proliferasi duktus biliaris marginal dengan *cholangiolitis* dan akumulasi *copper* mengeksklusi AIH. Kolangiografi direkomendasikan untuk

semua pasien dengan skor *definite* atau *probable* AIH tetapi tidak respon dengan terapi steroid standar.⁽⁴⁾

Kriteria diagnostik yang telah direvisi diatas sangat kompleks dan ditujukan untuk ilmu pengetahuan. Pada tahun 2008 *Hennes et al* yang tergabung dalam *International Autoimmune Hepatitis Group* menyusun kriteria diagnostik yang sederhana yang dituju-kan untuk praktek klinis rutin, yang diuraikan pada tabel 3.^(3,20)

Tabel 3. Kriteria Diagnostik Sederhana untuk AIH^(3,20)

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	Equal to or greater than 1:40	1
ANA or SMA	Equal to or greater than 1:80	2*
Or LKM-1	Equal to or greater than 1:40	
Or SLA	Positive	
IgG	More than upper normal limit	1
	More than 1.10 times the upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical for AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Equal to or more than 6 points: probable AIH. Equal to or more than 7 points: definite AIH. *Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points). Abbreviations: ANA Anti-neutophil antibodies; SMA smooth muscle antibodies; Anti-LKM1 anti-liver kidney microsome antibodies 1: SLA soluble liver antigen; IgG Immunoglobulin G; AIH Autoimmune Hepatitis.		

Kriteria diagnostik sederhana ini memiliki sensitifitas 88% dan spesifisitas 97% dalam mendiagnosis

probable AIH, serta memiliki sensitifitas 81% dan spesifisitas 98% dalam mendiagnosis *definite* AIH.^(3,20)

PENGOBATAN

Pedoman pengobatan AIH telah dikeluarkan oleh *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) pada tahun 2002. Karena AIH merupakan penyakit yang bersifat heterogen, maka pengobatannya bersifat individual.⁽³⁾

A. Indikasi Pengobatan

Ada 2 jenis indikasi pengobatan AIH yang dikeluarkan oleh AASLD pada tahun 2002, antara lain : indikasi absolut dan relatif. Keputusan untuk mengobati sebaiknya berdasarkan gejala, gambaran histologis pada biopsi hati, dan kadar AST dan gamma globulin.⁽³⁾

Tabel 4. Indikasi Pengobatan⁽³⁾

Absolute	Relative
Serum AST \geq 10-fold upper limit of normal.	Symptoms (fatigue, arthralgia, jaundice).
Serum AST 5-fold upper limit of normal and γ -globulin level \geq twice normal.	Serum AST and/or γ -globulin less than absolute criteria.
Bridging necrosis or multiacinar necrosis on histologic examination.	Interface hepatitis.

Abbreviation: AST Aspartate Aminotransferase.

Indikasi absolut dikaitkan dengan peningkatan mortalitas bila tidak diobati dengan tepat, sedangkan indikasi relatif dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan prognosis yang jelek. Efek samping obat sebaiknya dipertimbangkan secara kuat dalam pemilihan strategi pengobatan inisial dan jangka panjang. Pengobatan

dapat dijamin pada kebanyakan anak pada waktu didiagnosis. Pasien yang lebih dewasa biasanya masuk dengan penyakit yang lanjut, tetapi memiliki respon baik terhadap pengobatan.⁽³⁾

B. Regimen Pengobatan Standar

Regimen standar yang direkomendasikan AASLD pada tahun 2002 untuk pengobatan AIH adalah *Prednison* atau *Predni-solon*, dengan atau tanpa *Azathioprine*. Kortikosteroid dan *Azathioprine*, tunggal atau kombinasi, memberikan hasil yang baik saat digunakan sebagai *maintenance regimen* pada anak dan dewasa, tetapi efek samping dan intolerabilitas kedua obat ini harus diperhatikan. Paling sedikit terdapat 3 percobaan random terkontrol yang membuktikan efektifitas steroid dengan *Azathioprine* dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas.⁽³⁾

Tabel 5. Regimen Pengobatan Konvensional⁽⁸⁾

Weeks administered	Combination therapy		Prednisone therapy
	Prednisone (mg daily)	Azathioprine (mg daily)	Prednisone (mg daily)
1	30	50	60
1	20	50	40
2	15	50	30
Maintenance until end point	10	50	20
Relative contraindications	Cytopenia		Post-menopausal state
	Pregnancy		Osteoporosis
	Active malignancy		Diabetes
	Short course		Hypertension
	Thiopurine methyltransferase deficiency		Obesity
			Emotional lability

Berdasarkan percobaan *open-label* pada anak yang menderita AIH yang dipublikasikan pada tahun 2006, *Cyclosporine* juga

memberikan hasil yang baik sebagai obat lini pertama di samping sebagai obat *adjuvant* terhadap *Prednison* dan *Azathioprine*.⁽³⁾

C. Pengobatan lainnya

Penelitian terbaru, baik yang bersifat open-label maupun random terkontrol, menguji *Mycophenolate Mofetil*

(MMF), *tacrolimus*, dan *budesonide* untuk membatasi penggunaan *Prednison* sistemik pada penderita AIH dan menghindari efek samping jangka panjangnya. Penelitian ini juga mencoba mencari terapi yang efektif bagi penderita yang intoleran ataupun resisten terhadap regimen standar.⁽³⁾

Tabel 6. Obat Lini Kedua AIH dengan Mekanisme Kerjanya⁽⁸⁾

Agent	New drug regimens		Site-specific Interventions	
	Possible Uses	Intervention	Mechanism(s)	
Cyclosporine ¹⁵⁰⁻¹⁶⁵ (5-6 mg/kg daily)	Treatment failure Steroid intolerance First-line therapy	Blocking synthetic peptides ¹⁶⁰	Blocks 1 st co-stimulatory signal	
Mycophenolate mofetil ^{167,168} (2 g daily)	Azathioprine intolerance Steroid withdrawal	Soluble cytotoxic T lymphocyte antigen-4 ¹⁶²	Blocks 2 nd co-stimulatory signal	
6-mercaptopurine ¹⁷³ (1.5 mg/kg daily)	Azathioprine intolerance Treatment failure	Oral tolerance regimens ¹⁸³	Dose dependent suppression immune response	
Tacrolimus ^{170,171} (4 mg twice daily)	Treatment failure Steroid intolerance	T cell vaccination ¹⁸⁴	Clonal depletion of activated cytotoxic T lymphocytes	
Budesonide ¹⁷² (3 mg twice daily)	Front-line therapy Osteopenia	Cytokine manipulations ^{186,187}	Recombinant cytokines Monoclonal antibodies	
Ursodeoxycholic acid ¹⁷⁵ (13-15 mg/kg daily)	Mild disease in Japanese	Gene therapy ¹⁸⁸	Limit fibrosis Promote repair Counter cytokines	
Methotrexate ¹⁷⁶ Cyclophosphamide ¹⁷⁷	Treatment failure Steroid intolerance			
Deflazacort ¹⁷⁴ (7.5 mg for each 5 mg prednisone)	Steroid sparing			

Tabel 7. Obat-obat yang Digunakan dalam Pengobatan AIH⁽¹²⁾

Drug	Initial Therapy	Maintenance Therapy	Comments
Prednisone or prednisolone	Used as monotherapy in adults (20–60 mg/day) and children (1–2 mg per kilogram of body weight/day); also used in combination therapy in adults (15–30 mg/day) and children (1–2 mg/kg/day) with azathioprine or mercaptopurine	Used as monotherapy in adults (5–15 mg/day) and children (1 mg/kg/day); also used in combination therapy in adults (5–10 mg/day) and children (0.5–1.0 mg/kg/day) with azathioprine or mercaptopurine	Relatively contraindicated in patients with osteoporosis, diabetes mellitus, glaucoma, cataracts, arterial hypertension, major depression, and femoral avascular necrosis; reduced doses may work; use of budesonide under investigation ⁷⁷
Azathioprine	Used in combination with prednisone or prednisolone in adults (50–100 mg/day) and children (1.5–2.0 mg/kg/day)	Used as monotherapy in adults (50–200 mg/day) and children (1.5–2.0 mg/kg/day); also used in combination therapy in adults (50–150 mg/day) and children (1.5–2.0 mg/kg/day)	Contraindicated in patients with homozygous thiopurine methyltransferase deficiency; relatively contraindicated in patients with heterozygous thiopurine methyltransferase deficiency, cancer, or cytopenia, and pregnant patients
6-Mercaptopurine	May be substituted for azathioprine in combination therapy in adults (25–100 mg/day) and children (0.75–1.0 mg/kg/day)	Used as monotherapy in adults (25–100 mg/day) and children (0.75–1.0 mg/kg/day); also used in combination therapy in adults (25–100 mg/day) and children (0.5–1.0 mg/kg/day)	Contraindicated in patients with homozygous thiopurine methyltransferase deficiency; relatively contraindicated in patients with heterozygous thiopurine methyltransferase deficiency, cancer, or cytopenia, and pregnant patients
Cyclosporine	Sometimes used as monotherapy in children ⁷⁸ ; sometimes used as an alternative drug in adults with treatment-refractory disease	Sometimes used as an alternative drug in adults with treatment-refractory disease	Once remission achieved in children, maintenance therapy initiated with a combination of prednisone and azathioprine ⁷⁸ ; role of tacrolimus in place of cyclosporine not established
Mycophenolate mofetil	Sometimes used in patients with treatment-refractory disease or in patients with adverse drug reactions to or intolerance of azathioprine, mercaptopurine, or both	Sometimes used in patients with treatment-refractory disease or in patients with adverse drug reactions to or intolerance of azathioprine, mercaptopurine, or both	Role of mycophenolate mofetil, methotrexate, and cyclophosphamide not established
Ursodiol	Sometimes used in combination with prednisone, azathioprine, or both	Sometimes used in combination with prednisone, azathioprine, or both	Role of ursodiol not established

D. Pengobatan Pembedahan (Transplantasi Hati)

Transplantasi hati dipilih bila penyakit berkembang menjadi penyakit hati stadium akhir, sirosis dekompensata, atau bentuk AIH fulminan atau berat, penderita yang intoleran ataupun resisten terhadap semua jenis obat. Bila penderita tidak mencapai remisi dalam 4 tahun terapi secara terus-menerus, yang beresiko tinggi untuk mengalami gagal hati sebaiknya dievaluasi untuk transplantasi hati. Tidak ada indikator tunggal untuk melakukan transplantasi hati pada penderita AIH. Indikator peningkatan mortalitas yang dikaitkan dengan gagal hati adalah bukti histologis yang berupa nekrosis multilobular dan hiperbilirubinemia.^(3,4)

Transplantasi hati pada AIH memperlihatkan *outcome* jangka panjang yang baik.⁽³⁾ Transplantasi dilakukan pada 4% penderita AIH di Eropa, dengan angka harapan hidup 5 tahun 92%, dan *recurrence* AIH berkisar antara 11-35%. Persistennya autoanti-bodi tidak berkaitan dengan *recurrence* AIH. Pentingnya penyesuaian individu untuk terapi immunosupresif setelah transplantasi pada penderita AIH, yang bertujuan untuk mencegah dan mengontrol *recurrence* AIH.⁽⁴⁾

E. Variasi *Outcome* Pengobatan

IAHG mengeluarkan pedoman definisi response dan relapse pada tahun 1999. AASLD mengeluarkan pedoman rincian respon pengobatan pada tahun 2002.^(3,19)

Tabel 8. Hasil Akhir Pengobatan Awal dan Tindakan ^(3,19)

Remission	
Definition:	Course of Action:
1. Disappearance of symptoms	Gradual withdrawal of prednisone over 6-week period
2. Normal serum bilirubin and γ -globulin levels	Discontinuation of azathioprine
3. Serum aminotransferase level normal or less than twice normal	Regular monitoring for relapse
4. Normal hepatic tissue or minimal inflammation and no interface hepatitis	
Treatment Failure	
Definition:	Course of Action:
1. Worsening clinical, laboratory, and histologic features despite compliance with therapy	Prednisone, 60mg daily, or prednisone, 30 mg daily, and azathioprine, 150mg daily, for at least one month
2. Increase of serum aminotransferase by 67 percent	Reduction of dose each month of improvement until standard maintenance levels
3. Development of jaundice, ascites, or hepatic encephalopathy	
Incomplete Response	
Definition:	Course of Action:
1. Some or no improvement in clinical, laboratory, and histologic features during therapy	Reduction in doses of medication to lowest levels possible to prevent worsening
2. Failure to achieve remission after 3 years	Indefinite treatment
3. No worsening of condition	
Drug Toxicity	
Definition:	Course of Action:
Development of intolerable cosmetic changes, symptomatic osteopenia, emotional instability, poorly controlled hypertension, brittle diabetes or progressive cytopenia	Reduction in dose or discontinuation of offending drug depending on severity of side effect Maintenance on tolerated drug in adjusted dose

Menurut IAHG, *complete response* didefinisikan dengan salah satu atau keduanya dari : peningkatan gejala dan hasil AST atau ALT serum, nilai bilirubin dan imunoglobulin secara sempurna menjadi normal dalam 1 tahun yang didukung oleh paling kurang >6 bulan terapi *maintenance*, atau biopsi hati pada beberapa waktu selama periode ini menunjukkan aktivitas yang paling minimal.⁽³⁾

Sama halnya dengan IAHG, *complete response* juga didefinisikan dengan salah satu atau keduanya dari : peningkatan gejala secara bersamaan dengan minimal 50% peningkatan semua hasil tes hati selama bulan pertama pengobatan, dengan kadar AST atau ALT selanjutnya menurun sampai kurang dari 2x ambang atas normal dalam 6 bulan selama beberapa penurunan terapi *maintenance*, atau biopsi hati dalam 1 tahun hanya menunjukkan aktivitas yang minimal.⁽³⁾

IAHG mendefinisikan *relapse* dengan salah satu atau keduanya dari : peningkatan kadar AST atau ALT serum lebih besar dari 2x ambang atas normal atau biopsi hati menunjukkan penyakit yang aktif, dengan atau tanpa gejala yang kembali muncul, setelah *complete response* didefinisikan atau gejala kembali muncul atau menjadi cukup berat yang membutuhkan peningkatan (atau pengenalan kembali) imuno-supresif, yang disertai oleh peningkatan kadar AST atau ALT serum setelah *complete response* didefinisikan sebelumnya.⁽³⁾

Sekarang terbukti bahwa terapi sebaiknya tidak ditarik mundur secara permanen pada beberapa penderita yang tidak mengalami perbaikan gejala secara sempurna secara signifikan,

marker bio-kimia yang normal secara sempurna seiring dengan akhir proses inflamasi secara histologis. Pengobatan dapat masih diturunkan secara bertahap dan akhirnya dihentikan, pada penderita yang berlanjut menjadi hepatitis portal non-spesifik minimal atau sirosis yang tidak aktif secara histologis.⁽³⁾

Tidak ada durasi optimal dari terapi *maintenance*. Minimal 6 bulan terapi *maintenance* tampaknya sesuai bagi kebanyakan penderita dewasa. Pada anak, biasanya dibutuhkan regimen *maintenance* dosis rendah dalam jangka panjang, meskipun respon awalnya cepat.⁽³⁾

PROGNOSIS

Berdasarkan penelitian prognostik sebelumnya, 40% penderita AIH derajat berat yang tidak diobati akan meninggal dalam 6 bulan setelah diagnosis. Penyakit yang tidak diobati juga sering berkembang menjadi sirosis pada 40% kasus yang bertahan hidup.⁽³⁾

Kebanyakan penderita yang diobati memiliki prognosis yang baik. Penelitian menunjukkan bahwa penderita AIH, dengan atau tanpa sirosis menurut hasil biopsi, kebanyakan berespon terhadap pengobatan kortikosteroid. Angka harapan hidup 20 tahun bagi semua penderita yang diobati adalah >80%, dengan hasil yang sama pada variasi umur dan jenis kelamin yang sesuai dari daerah geografis yang sama.⁽³⁾

Respon terhadap pengobatan sangat baik pada anak yang mendapatkan kortikosteroid dan Azathioprine. Misalnya, marker biokimia akan normal hampir pada 90% anak setelah 6-9 bulan pengobatan.⁽³⁾

KEPUSTAKAAN

1. Maggiore G, Sciveres M. Autoimmune Hepatitis: A Childhood Disease. *Current Pediatric Reviews*, 2005; 1(1): p 73-90.
2. Vergani GM, Vergani D. Autoimmune Liver Disease. In : Kelly D, ed. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Edisi ke-3. Wiley-Blackwell Publishing Ltd.; 2008: p 191-205.
3. Malik TA, Saeed S. Autoimmune Hepatitis: A Review. *J Pak Med Assoc*, 2010; 60(5): p 381-7.
4. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune Hepatitis: Clinical Challenges. *Gastroenterology*, 2001; 120(6): p 1502-17.
5. Wolf DC, Raghuraman UV. Autoimmune Hepatitis. *eMedicine J*, 2009. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/172356-overview>.
6. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 2002.
7. Boyer JL, Reuben A. Chronic Hepatitis. In : Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Edisi ke-7. JB Lippincott Company, Philadelphia ; 1993: p 586-622.
8. Czaja AJ. Current Concepts in Autoimmune Hepatitis. *Annals of Hepatology*, 2005; 4(1): p 6-24.
9. Jalihal A, Telisinghe PU, Chong VH. Profiles of Autoimmune Hepatitis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009 ; 8(6): p 602-7.
10. Najafi M, et al. Autoimmune Hepatitis in Children, Clinical Features and Biochemical of Iranian Children. *Govaresh*, 2005; 10(2): p 103-7.
11. Shneider BL, Suchy FJ. Autoimmune and Chronic Hepatitis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-18. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: p 1698-1701.
12. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med*, 2006; 354(1): p 54-66.
13. Invernizzi P, Mackay IR. Aetiopathogenesis of Autoimmune Hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(21): p 3306-12.
14. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on Autoimmune Hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(9): p 1035-41.
15. Vergani D, Vergani GM. Autoimmune Disease. In: Walker WA et al, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Edisi ke-4. BC Decker Inc., Canada ; 2004: p 1208-16.

16. Barski L. Autoimmune Hepatitis and Hypergammaglobulinemic Purpura Associated with Herbal Medicine Use. *IMAJ*, 2008; 10: p 390-1.
17. Hernandez HM et al. Autoimmune Hepatitis as a Late Complication of Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001; 32(2): p 131-6.
18. Vergani GM, Vergani D. Autoimmune Liver Disease in Children. *Annals Academy of Medicine*, 2003; 32(2): p 239-43.
19. Manns MP, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*: p 1-66.
20. Hennes EM et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, 2008; 48(1): p 169-76.