

Fibrosis Hati

Oeij Anindita Adhika

Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstract

Liver fibrosis is the excessive accumulation of an extracellular matrix proteins that occurs in most types of chronic liver diseases. Advanced liver fibrosis results in cirrhosis, liver failure, and often requires liver transplantation. The knowledge of the cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis has greatly advanced. This paper describes some molecular events that occur following hepatic stellate cell activation and its role in fibrogenesis. Reversibility of advanced liver fibrosis in patients has been recently documented, which has stimulated researchers to develop antifibrotic drugs. Emerging antifibrotic therapies are aimed at inhibiting the accumulation of fibrogenic cells and/or preventing the deposition of extracellular matrix proteins. Although many therapeutic interventions are effective in experimental models of liver fibrosis, their efficacy and safety in humans are unknown. This review summarizes recent progress in the study of the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis and discusses current antifibrotic strategies.

Key words: liver fibrosis, hepatic stellate cell, cytokines, growth factors, antifibrotic strategies

Pendahuluan

Fibrosis hati terjadi sebagai akibat kerusakan hati kronik dalam hubungannya dengan akumulasi protein matriks ekstraselular (*extracellular matrix*, ECM) yang khas bagi kebanyakan jenis penyakit hati kronik. Penyebab utama fibrosis hati di negara industri meliputi infeksi HCV kronik, penyalahgunaan alkohol, dan *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH). Akumulasi protein ECM mendistorsi arsitektur hati sebagai akibat pembentukan parut; perkembangan selanjutnya berupa noduli dari hepatosit yang beregenerasi akan menjadikan sirosis. Sirosis mengakibatkan disfungsi hepatoselular dan peningkatan resistensi intrahepatik terhadap aliran darah, yang menyebabkan insufisiensi hati dan hipertensi portal.¹⁻⁴

Fibrogenesis hati dianggap sebagai proses yang pasif dan ireversibel, parenkim hati yang kolaps

akan digantikan oleh jaringan yang kaya akan kolagen. Dewasa ini, fibrosis hati dianggap sebagai suatu model respon penyembuhan luka terhadap jejas hati kronik. Hingga tahun 1980-an, perhatian ilmuwan terhadap fibrosis hati masih relatif rendah; keadaan ini berbalik, ketika sel stelat hati (*hepatic stellate cells*, HSCs) yang sebelumnya dikenal sebagai liposit, sel Ito, atau sel perisinusoidal, diidentifikasi sebagai sel utama penghasil kolagen dalam hati.^{1,2,5} Sel ini -pertama kali dideskripsikan oleh von Kupffer pada tahun 1876 akan mengalami aktivasi fenotipik yang menonjol dalam penyakit hati kronik.¹ Metode untuk memperoleh sel stelat dari hati rodentia dan manusia telah distandarisasi pada tahun 1980-an, dan kultur yang diperpanjang pada *plastic* telah diterima sebagai model untuk penelitian HSCs aktif.^{1,3} Sinyal kunci yang mengatur aksi fibrogenik HSCs

telah digambarkan. Model eksperimental untuk penelitian fibrogenesis hati pada tikus dan mencit transgenik telah dikembangkan. Di klinik, proses permulaan fibrosis hati hingga sirosis dapat diamati pada pasien dengan infeksi HCV kronik. *Fibroser* cepat dan lambat telah diidentifikasi, faktor genetik dan lingkungan yang mempengaruhi progresi fibrosis sebagian telah ditemukan. Para peneliti pun dipacu untuk mencari terapi antifibrotik. Meskipun demikian, terapi paling efektif untuk fibrosis hati tetaplah dengan menghilangkan agen penyebab. Sejumlah obat mampu mengurangi akumulasi jaringan parut pada model eksperimental lesi hati kronik. Usaha mengembangkan *marker* noninvasif untuk menilai fibrosis hati diharapkan dapat memudahkan desain uji klinik.^{1,6}

Dewasa ini, NASH merupakan penyebab utama fibrosis hati. NASH dianggap sebagai bagian dari penyakit perlemakan hati nonalkoholik. Gambarnya berkisar dari steatosis hingga sirosis, dan berakhir sebagai karsinoma hepatoselular.^{1,3} NASH adalah komponen dari sindrom metabolik yang ditandai obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dislipidemia, dengan resistensi insulin. Dengan meningkatnya prevalensi obesitas, perlu diantisipasi prevalensi NASH.¹

Perjalanan Penyakit dan Diagnosis

Onset fibrosis hati biasanya tersembunyi, pada umumnya morbiditas dan mortalitas terjadi setelah sirosis berkembang. Pada kebanyakan pasien, progresi menuju sirosis terjadi setelah interval 15-20 tahun.^{1,2} Komplikasi mayor dari sirosis meliputi asites, gagal ginjal, ensefalopati hepatic, perdarahan varises. Pasien dengan sirosis dapat tetap bebas dari komplikasi

mayor untuk beberapa tahun (*compensated cirrhosis*). *Decompensated cirrhosis* mempunyai survival yang pendek, dan transplantasi hati merupakan satu-satunya terapi yang efektif. Fibrosis hati berkembang cepat menjadi sirosis pada episode berulang hepatitis alkoholik akut berat, hepatitis subfulminan, dan kolestasis fibrosis pada pasien dengan reinfeksi HCV setelah transplantasi hati. Perjalanan penyakit fibrosis hati dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan (Tabel 1). Studi epidemiologik mencatat adanya polimorfisme dari sejumlah gen kandidat yang bisa mempengaruhi progresi fibrosis hati pada manusia. Faktor genetik ini dapat menjelaskan adanya respon beragam terhadap agen penyebab yang sama yang ditemukan pada pasien-pasien dengan penyakit hati kronik.¹

Biopsi hati dianggap sebagai metode *gold-standard* untuk pemeriksaan fibrosis hati. Pemeriksaan histologik berguna untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari penyakit hati dan menilai derajat nekroinflamasi dan derajat fibrosis. Derajat fibrosis dinilai menggunakan skala Metavir (I-IV) atau skor Ishak (I-V). Pewarnaan khusus protein ECM (misalnya, *Sirius red*) dapat digunakan untuk menghitung derajat fibrosis, yaitu menggunakan analisis morfometrik dengan bantuan komputer. Karena biopsi hati merupakan prosedur invasif, sedangkan hasil pemeriksaan histologik bervariasi intra dan inter peneliti dan tidak memprediksikan progresi penyakit, maka diperlukan suatu metode noninvasif yang sederhana dan dapat dipercaya untuk menilai fibrosis hati. Skor yang meliputi test laboratorium rutin, seperti hitung trombosit, kadar aminotransferase serum, waktu protrombin, dan kadar

protein fase akut diusulkan. Kadar protein serum yang berhubungan langsung dengan proses fibrogenik hati juga digunakan sebagai *marker* pengganti, meliputi *N-terminal propeptide* dari kolagen tipe III, asam hialuronat, *tissue inhibitor of metalloproteinase type 1* (TIMP-1), dan YKL-40 (disebut juga HCgp-39, *human cartilage glycoprotein 39*).^{1,6} Walaupun skor tersebut bermanfaat dalam mendeteksi fibrosis lanjut (sirosis), parenkim hati dari fibrosis moderat hingga berat. USG dapat mendeteksi sirosis hati berdasarkan perubahan ekogenisitas dan nodularitas, juga tanda-tanda hipertensi portal. Bagaimanapun, USG sangat tergantung kepada operator, dan peningkatan ekogenisitas hati tidak dapat membedakan steatosis dari fibrosis. Metode noninvasif meliputi profil protein, menggunakan teknologi proteomik dan teknologi glikomik, yang didasarkan pada *DNA sequencer/fragment analyzers*, dapat memberikan profil protein serum *N-glycans*. Metode ini telah divalidasi, sehingga diagnosis noninvasif dari hati dapat menjadi praktik klinikal rutin.¹

Patogenesis Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan hasil dari respon penyembuhan luka terhadap lesi berulang. Setelah jejas hati akut (contoh: hepatitis virus), sel parenkim beregenerasi untuk menggantikan sel nekrotik atau apoptotik. Proses ini berhubungan dengan respon inflamasi dan deposisi terbatas dari ECM.^{3,7,8} Jika jejas hati menetap, akhirnya regenerasi hati gagal, hepatosit digantikan ECM, termasuk kolagen fibrilar. Distribusi materi fibrosa ini tergantung penyebab jejas hati. Pada hepatitis virus kronik dan penyakit kolestatik kronik, jaringan

fibrosis minimal, atau tidak ada fibrosis, tapi skor tersebut tidak efektif untuk membedakan stadium intermediat dari fibrosis. Demikian juga, *marker* spesifik fibrosis dapat menggambarkan fibrogenesis dalam organ lain (misalnya, fibrosis pankreas pada pasien alkoholik). Pada akhirnya, fibrosis hati dapat diperhitungkan dengan teknik *imaging*. Ultrasonografi, *computed tomography*, dan MRI dapat mendeteksi perubahan dalam

ikat permulaan terbentuk di sekeliling *portal tracts*; sedangkan pada penyakit hati alkoholik, terbentuk di area perisentral dan perisinusoidal. Apabila penyakit hati fibrotik berlanjut, progresi penyakit berlangsung dari berkas kolagen menuju jembatan fibrosis, kemudian menuju sirosis.^{1,8}

Fibrosis hati berhubungan dengan perubahan dalam jumlah dan komposisi ECM. Pada stadium lanjut, hati mengandung kira-kira 6 kali lebih banyak ECM daripada normal, meliputi kolagen (I, III, dan IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hialuronan, dan proteoglikan. Akumulasi ECM dihasilkan baik dari peningkatan sintesis maupun pengurangan degradasi. Penurunan aktivitas *ECM-removing MMPs* terutama berhubungan dengan ekspresi berlebihan inhibitor spesifik (TIMPs).^{1-3,8}

Sel stelat adalah sel penghasil ECM utama. Pada hati normal, HSCs berada dalam *spatium Disse* dan merupakan tempat cadangan utama vitamin A. Pada jejas kronik, HSCs menjadi aktif atau bertransdiferensiasi menjadi sel seperti miofibroblas; proses ini memerlukan bahan-bahan kontraktil, proinflamasi, dan fibrogenik. HSCs aktif bermigrasi dan berakumulasi pada sisi perbaikan jaringan, mensekresikan sejumlah besar ECM dan mengatur

degradasi ECM.^{1,2} PDGF yang dihasilkan terutama oleh sel Kupffer, merupakan mitogen dominan untuk mengaktifkan HSCs. Sintesis kolagen dalam HSCs diatur pada level transkripsional dan posttranskripsional. Peningkatan stabilitas mRNA kolagen menengahi peningkatan sintesis kolagen dalam HSCs yang aktif. Dalam sel-sel ini, regulasi kolagen posttranskripsional diperintahkan oleh *sequences* dalam regio 3' *untranslated region* melalui *RNA-binding protein* CP2, juga *stem-loopstructure* dalam 5' *end of collagen mRNA*. Hal yang sangat menarik adalah HSCs mengekspresikan sejumlah *marker*

neuroendokrin (contoh: *reelin*, *nestin*, *neurotrophins*, *synaptophysin*, dan *glial-fibrillary acidic protein*) dan mempunyai reseptor untuk neurotransmiter. HSCs yang diam mengekspresikan *marker* yang khas adiposit (PPAR γ , SREBP-1c, dan leptin), sedangkan HSCs aktif mengekspresikan *marker* miogenik (α *smooth muscle actin*, *c-myb*, dan *myocyte enhancer factor-2*).¹

Miofibroblas yang berasal dari cabang-cabang kecil vena portae hepatis akan berproliferasi di sekeliling saluran empedu pada fibrosis hati yang

Tabel 1. Faktor Genetik dan Nongenetik yang Berhubungan dengan Progresi Fibrosis pada Berbagai Jenis Penyakit Hati Kronik

Jenis Penyakit Hati	Gen Kandidat	Faktor Nongenetik
Infeksi HCV kronik	HFE (<i>hereditary hemochromatosis gene</i>)	Asupan alkohol
	Angiotensinogen	Koinfeksi HIV dan/ atau HBV
	TGF-1	Usia saat infeksi akut
	TNF-	Transplantasi hati
	ApoE (apolipoprotein E)	Diabetes mellitus
	MEH (<i>microsomal epoxide hydroxylase</i>)	Tidak ada respon terhadap terapi
	MCP-1 (<i>monocyte chemotactic protein type 1</i>)	
	MCP-2 (<i>monocyte chemotactic protein type 2</i>)	
Diinduksi alkohol	Faktor V (Leiden)	
	IL-10 (<i>interleukin 10</i>)	Asupan alkohol
	IL-1 (<i>interleukin 1</i>)	Episodehepatitis alkoholik
	ADH (<i>alcohol dehydrogenase</i>)	
	ALDH (<i>aldehyde dehydrogenase</i>)	
	CYP2E1 (<i>cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1</i>)	
	TNF-	
	CTLA-4 (<i>cytotoxic T lymphocyte antigen type 4</i>)	
NASH	TAP2 (<i>transporter-associated antigen-processing type 2</i>)	
	MnSOD (<i>manganese superoxide dismutase</i>)	
	HFE	Usia
	Angiotensinogen	Beratnya obesitas
PBC	TGF-1	Diabetes mellitus
		Hipertrigliseridemia
	IL-1	
	TNF-	
	ApoE	

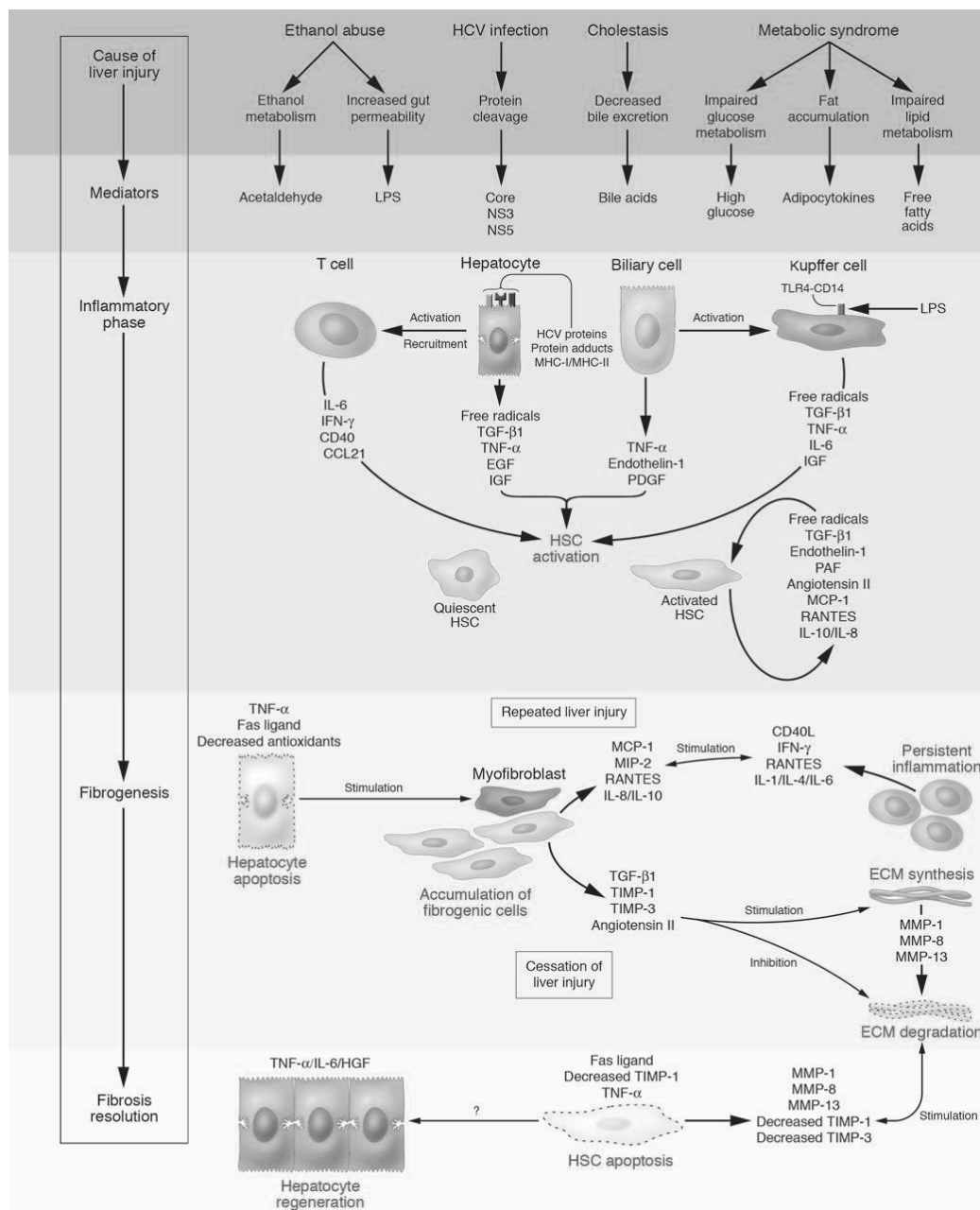
Hepatitis autoimun HLA-II (*human leucocyte antigen type II haplotypes*)

Hepatitis autoimun tipe II
Tidak ada respon terhadap terapi

diinduksi kolestasis untuk memulai deposisi kolagen. HSCs dan miofibroblas berbeda dalam *marker* sel spesifik dan respon terhadap stimulus apoptotik. Kultur sel punca hematopoietik CD34⁺CD38⁻ dengan faktor pertumbuhan yang bervariasi memperlihatkan pembentukan HSCs dan miofibroblas yang berasal dari sumsum tulang yang menginfiltrasi hati manusia yang mengalami *remodelling* jaringan. Data tersebut menyokong dugaan bahwa sel yang berasal dari sumsum tulang dapat menginfiltrasi hati manusia dan menjadi sumber sel fibrogenik. Sumber potensial lainnya (misalnya, *epithelial-mesenchymal transition* dan fibrosit yang bersirkulasi) belum pernah didemonstrasikan dalam hati. Peranan masing-masing sel dalam fibrogenesis hati mungkin tergantung pada penyebab jejas hati. Sementara HSCs adalah jenis sel fibrogenik utama di area perisentral, miofibroblas portal mungkin predominan bila jejas hati terjadi di sekeliling *portal tracts*.¹⁻³

Suatu keadaan saling mempengaruhi yang kompleks antar sel hati yang berlainan jenis terjadi selama fibrogenesis hati. Hepatosit adalah target dari kebanyakan agen hepatotoksik (meliputi virus hepatitis, metabolit alkohol, dan asam empedu). Hepatosit yang rusak melepaskan ROS (*reactive oxygen species*) dan mediator fibrogenik, serta menginduksi rekrutmen sel darah

putih oleh sel-sel yang terinflamasi. Apoptosis hepatosit yang rusak merangsang aksi fibrogenik dari miofibroblas hati. Sel-sel inflamasi yaitu limfosit atau sel polimorfonuklear mengaktifkan HSCs untuk menyekresikan kolagen. HSCs yang aktif menyekresikan kemokin inflamasi, mengekspresikan *cell adhesion molecules*, dan mengatur aktivasi limfosit.^{4,5,7} Dengan demikian, terjadi suatu lingkaran setan dimana sel inflamasi dan sel fibrogenik saling merangsang. Fibrosis dipengaruhi oleh subset *T helper* yang berbeda, respon Th2 berhubungan dengan fibrogenesis yang lebih aktif. Sel Kupffer adalah makrofag residen yang berperan utama dalam inflamasi hati dengan melepaskan ROS dan sitokin.^{1,4-6} Pada penyakit kolestatik kronik (misalnya, sirosis bilier primer dan kolangitis sklerosis primer), sel epitel merangsang akumulasi miofibroblas portal untuk memulai deposisi kolagen di sekitar saluran empedu yang rusak. Pada akhirnya, perubahan komposisi ECM dapat langsung merangsang fibrogenesis. Kolagen tipe IV, fibrinogen, *urokinase type plasminogen activator* merangsang HSCs residen dengan mengaktifkan sitokin laten seperti TGF- β 1. Kolagen fibrilar dapat mengikat dan merangsang HSCs melalui *discoidin domain receptor* DDR2 dan *integrins*.^{1,3} Selain itu, ECM dapat berperan sebagai reservoir untuk faktor pertumbuhan dan MMPs.¹



Gambar 1. Mekanisme Fibrosis Hati¹

Penelitian Genetik pada Rodentia dan Manusia

Penelitian yang ekstensif mengenai fibrosis hati pada mencit transgenik telah menyingkapkan gen kunci yang menengahi fibrogenesis hati. Gen yang mengatur apoptosis dan/atau nekrosis hepatoselular (contoh: Bcl-xL, Fas) mempengaruhi luas kerusakan hati dan respon fibrogenik selanjutnya. Gen yang mengatur respon inflamasi terhadap jejas (contoh: IL-1 β , IL-6, IL-10, dan IL-13, IFN- γ , SOCS-1, dan osteopontin) menentukan respon fibrogenik terhadap jejas. Gen yang menengahi pembentukan ROS (contoh: *NADPH oxidase*) mengatur baik inflamasi maupun deposisi ECM. Faktor pertumbuhan fibrogenik (contoh: TGF- β 1, FGF), substansi vasoaktif (angiotensin II, norepinefrin), dan adipokin (leptin dan adiponektin) dibutuhkan untuk perkembangan fibrosis. Sedangkan, pembuangan dari kolagen yang berlebihan setelah penghentian jejas hati diatur oleh TIMP-1 dan TGF- β 1.^{1,7,8}

Pada penyakit hati alkoholik, gen kandidat meliputi gen yang mengode enzim-enzim untuk metabolisme alkohol dan protein yang terlibat dalam toksisitas hati. Polimorfisme gen yang mengode dehidrogenase alkohol, dehidrogenase aldehida, dan sitokrom P450 berperan dalam kerentanan individual terhadap alkoholisme, sedangkan peranannya dalam progresi penyakit hati hingga kini masih kontroversial. Variasi dalam gen yang mengode mediator inflamasi (contoh: TNF- α , IL-1 β , IL-10, dan *cytotoxic T lymphocyte antigen-4* [CTLA-4]), reseptor lipopolisakarida CD 14, dan antioksidan (contoh: *superoxide dismutase*) mungkin mempengaruhi progresi penyakit hati alkoholik. Pada

penyakit kolestatik kronik seperti PBC, polimorfisme pada IL-1 β , antagonis reseptor IL-1, dan gen TNF- α berhubungan dengan progresi penyakit yang lebih cepat. Beberapa alel dari apolipoprotein gen E mempengaruhi respon terhadap terapi PBC dengan asam ursodeoksikolat; hal ini mendukung pernyataan bahwa polimorfisme genetik dapat memprediksikan respon terapeutik.¹ Variasi genetik juga berperan dalam kerentanan terhadap infeksi HCV persisten, respon terhadap obat antivirus, dan progresi penyakitnya. Polimorfisme dari gen yang terlibat dalam respon imun terhadap infeksi HCV (contoh, *transporter* yang berhubungan dengan antigen *processing* 2, *mannose-binding lectin*, dan alel HLA-II spesifik) dan agonis fibrogenik (angiotensinogen dan TGF- β 1) mempengaruhi progresi fibrosis. Efek fibrogenik dari heterozigositas pada mutasi C282Y dari gen hemokromatosis pada pasien hepatitis C kronik masih kontroversial. Sementara itu, hanya sedikit yang diketahui tentang faktor genetik dan NASH; polimorfisme pada mediator fibrogenik seperti angiotensinogen dan TGF- β 1 mungkin berhubungan dengan penyakit hati yang lebih berat.^{1,4}

Sitokin Utama yang Terlibat dalam Fibrosis Hati

Sitokin mengatur respon inflamasi terhadap jejas yang menyebabkan fibrogenesis hati in vivo dan in vitro. *Monocyte chemotactic protein type 1* dan RANTES (nama umum untuk CCL5) merangsang fibrogenesis, sementara IL-10 dan IFN- γ menunjukkan efek berlawanan. Diantara faktor pertumbuhan, TGF- β 1 tampaknya menjadi mediator utama dalam

fibrogenesis manusia. TGF- β menyebabkan transisi HSC menjadi sel seperti miofibroblas, merangsang sintesis protein ECM, dan menghambat degradasinya. Strategi yang ditujukan untuk menghambat sintesis TGF- β 1 dan/atau jalur isyarat, secara menyolok mengurangi fibrosis pada model eksperimental. Sementara itu, PDGF adalah mitogen yang paling potensial untuk HSCs; inhibisinya menurunkan fibrogenesis hati eksperimental.^{1,4,5}

Sitokin yang bersifat vasoaktif juga mengatur fibrogenesis hati. Substansi vasodilator (contoh: nitrat oksida, relaxin) menunjukkan efek antifibrotik, sedangkan vasokonstriktor (contoh: norepinefrin, angiotensin II) menunjukkan efek yang berlawanan. Endothelin-1 merupakan vasokonstriktor kuat yang merangsang fibrogenesis melalui reseptor tipe A. Diantara sitokin vasoaktif, angiotensin II tampaknya memainkan peranan utama dalam fibrogenesis hati. Angiotensin II adalah peptida efektor dari sistem renin-angiotensin, yang merupakan regulator mayor dalam homeostasis tekanan arteri pada manusia. Komponen kunci dari sistem ini diekspresikan lokal pada hati yang terjejas kronik, dan HSCs yang aktif *de novo* menghasilkan angiotensin II. Intervensi farmakologikal dan/atau ablasi genetik sistem renin-angiotensin secara menyolok akan mengurangi fibrosis hati eksperimental. Angiotensin II menginduksi inflamasi hati dan merangsang serangkaian aksi fibrogenik dalam HSCs aktif, yang mencakup proliferasi sel, migrasi sel, sekresi sitokin proinflamasi, dan sintesis kolagen.^{1,7,8} Aksi-aksi ini sebagian besar ditengahi oleh ROS yang dihasilkan oleh bentuk nonfagositik *NADPH oxidase*. *NADPH oxidase* yang terdapat dalam sel fibrogenik aktif menghasilkan ROS

dengan level relatif rendah pada kondisi basal dan menghasilkan level oksidan yang tinggi sebagai respon terhadap sitokin, merangsang jalur intraselular yang sensitif redox. *NADPH oxidase* juga memainkan peranan kunci dalam aksi inflamasi sel Kupffer. Gangguan terhadap *NADPH oxidase* melindungi mencit dari perkembangan jejas hati berat yang disebabkan asupan alkohol yang berkepanjangan dan/atau ligasi ductus biliaris.¹

Adipokin adalah sitokin yang terutama berasal dari jaringan adiposa, juga mengatur fibrogenesis hati. Leptin diperlukan untuk aktivasi HSCs dan perkembangan fibrosis. Sebaliknya, adiponektin secara menyolok menghambat fibrogenesis hati in vitro dan in vivo. Aksi dari sitokin-sitokin tersebut boleh jadi menjelaskan mengapa obesitas mempengaruhi perkembangan fibrosis pada pasien dengan hepatitis C kronik.¹

Jalur Isyarat Intraselular Menengahi Fibrogenesis Hati

Data mengenai jalur-jalur intraselular yang mengatur fibrogenesis hati terutama diperoleh dari penelitian yang menggunakan HSCs kultur, sementara pengertian tentang peranan HSCs in vivo dikembangkan melalui penelitian pada mencit *knockout*. Beberapa protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen mengatur aksi fibrogenik utama dari HSCs. Kinase yang diregulasi ekstraselular dan yang pelepasannya dirangsang oleh jejas hati yang diinduksi eksperimental menengahi proliferasi dan migrasi HSCs. Sebaliknya, *c-Jun N-terminal kinase* mengatur apoptosis hepatosit, juga sekresi sitokin proinflamasi oleh HSCs kultur. Jalur isyarat *focal adhesion kinase P13K-Akt* menengahi aksi fibrogenik

yang diinduksi agonis dalam HSCs. Jalur isyarat *TGF- β 1-activated Smad* merangsang fibrosis hati eksperimental dan merupakan target potensial untuk terapi. Jalur PPAR mengatur aktivasi HSC dan fibrosis hati eksperimental. *PPAR- γ ligands* menghambat aksi fibrogenik dalam HSCs dan mengurangi fibrosis hati in vivo. NF-B mungkin mempunyai aksi inhibisi pada fibrosis hati. Penelitian baru-baru ini mendukung peranan jalur intraselular yang dipandu oleh *Toll-like receptors* dan *-cathepsin*.¹

Patogenesis Fibrosis pada Penyakit Hati yang Lain

Patogenesis fibrosis hati tergantung pada etiologi yang mendasarinya. Pada penyakit hati yang diinduksi alkohol, alkohol mengubah populasi bakteri usus dan menghambat motilitas intestinum, mengakibatkan pertumbuhan berlebih flora Gram negatif. Lipopolisakarida meningkat dalam darah porta dan mengaktifkan sel Kupffer melalui *CD-14/Toll-like receptor-4 complex* untuk menghasilkan ROS melalui *NADPH oxidase*. Oksidan mengaktifkan NF-B sel Kupffer yang akan meningkatkan produksi TNF-. TNF- menginduksi infiltrasi neutrofil dan merangsang produksi oksidan mitokondria dalam hepatosit, yang menjadikan hepatosit peka dan mengalami apoptosis. Asetaldehida, hasil metabolisme alkohol yang utama, dan ROS mengaktifkan HSCs dan memicu sinyal inflamasi dan fibrogenik.¹ Patogenesis fibrosis hati yang diinduksi HCV belum dipahami sepenuhnya karena belum ada model rodentia dengan infeksi HCV persisten. HCV meluputkan pemantauan respon imun yang diarahkan HLA-II dan menginfeksi hepatosit, menyebabkan stres oksidatif

dan menginduksi rekrutmen sel inflamasi; juga faktor yang menuju aktivasi HSCs maupun deposisi kolagen. Beberapa protein HCV dapat langsung merangsang aksi inflamasi dan fibrogenik dari HSCs.^{1,4,8} Pada penyakit kolestatik kronik, seperti PBC, limfosit T dan sitokin menengahi kerusakan saluran empedu persisten. Sel-sel saluran empedu melepaskan mediator fibrogenik yang mengaktifkan miofibroblas portal untuk menyekresikan ECM. Selanjutnya, HSCs perisinusoidal menjadi aktif, dan berkas fibrotik berkembang. Patogenesis fibrosis hati yang berhubungan dengan NASH belum dipahami. Obesitas, diabetes mellitus tipe 2, dan dislipidemia merupakan kondisi yang berhubungan. Suatu model 2 "pukulan" telah diusulkan: hiperglikemia dan resistensi insulin yang akan menyebabkan kadar asam lemak bebas serum meningkat, sehingga mengakibatkan steatosis hati. Pada "pukulan" kedua, stres oksidatif dan sitokin proinflamasi menyebabkan apoptosis hepatosit dan rekrutmen sel inflamasi, menuju fibrosis progresif.¹

Apakah Fibrosis Hati Reversibel?

Berlawanan dengan pandangan tradisional yang menyatakan bahwa sirosis bersifat ireversibel, bukti baru-baru ini menunjukkan bahwa fibrosis lanjut bersifat reversibel.¹⁻³ Pada model fibrosis eksperimental, penghentian jejas hati menghasilkan regresi fibrosis. Pada manusia, resolusi spontan fibrosis hati dapat terjadi setelah keberhasilan pengobatan terhadap penyakit yang mendasarinya. Hal ini terjadi pada pasien dengan kelebihan besi dan tembaga, jejas hati yang diinduksi alkohol, hepatitis C, B, dan D kronik, hemokromatosis, sirosis bilier sekunder,

NASH, dan hepatitis autoimun. Mungkin dibutuhkan waktu bertahun-tahun untuk memperoleh regresi yang signifikan; waktunya pun bervariasi tergantung penyebab yang mendasari penyakit hati dan tingkat keganasannya.¹ Infeksi HCV kronik merupakan kasus yang paling ekstensif diteliti; terapi (IFN dan ribavirin) dengan *viral clearance* menghasilkan perbaikan fibrosis.^{1,2} Hal yang penting adalah bahwa hampir separuh pasien dengan sirosis memperlihatkan reversal hingga derajat yang signifikan. Apakah efek yang menguntungkan ini diikuti dengan perbaikan klinikal jangka panjang, termasuk penurunan hipertensi portal, belum diketahui.¹

Peningkatan aktivitas kolagenolitik merupakan mekanisme utama dari resolusi fibrosis. Kolagen fibrilar (I dan III) diturunkan oleh MMPs interstitial (MMP-1, -8, dan -13 pada manusia dan MMP-13 pada rodentia. Selama resolusi fibrosis, aktivitas MMP meningkat sehubungan dengan dengan penurunan cepat ekspresi TIMP-1. Terjadi degradasi parsial kolagen fibrilar, sementara itu, perubahan interaksi antara HSCs aktif dan ECM akan menimbulkan apoptosis. Pembuangan HSCs aktif dengan cara apoptosis mendahului resolusi fibrosis. Stimulasi reseptor kematian pada HSCs aktif dan penurunan faktor survival, termasuk TIMP-1, dapat memacu apoptosis HSC.¹⁻³

Beberapa pertanyaan yang belum dapat dijawab: Dapatkah kita secara farmakologikal mempercepat resolusi fibrosis pada manusia? Dapatkah hati yang fibrotik mengalami regresi lengkap menjadi hati yang normal? Apakah reversibilitas fibrosis sama pada semua jenis penyakit hati? Walaupun kasus resolusi fibrosis

lengkap telah dilaporkan, harus dipertimbangkan bahwa beberapa derajat fibrosis tidak dapat dihilangkan. Resolusi mungkin dibatasi oleh rantai silang ECM dan kegagalan apoptosis HSCs aktif.¹

Pendekatan Terapeutik terhadap Pengobatan Fibrosis Hati

Tidak ada pengobatan standar untuk fibrosis hati. Walaupun penelitian eksperimental mengenai pengobatan antifibrotik telah berhasil mencegah progresi fibrosis pada rodentia, khasiat dari kebanyakan pengobatan tersebut belum terbukti pada manusia. Kesulitan penelitian untuk membuktikan khasiat antifibrotik pada manusia disebabkan adanya kebutuhan untuk melaksanakan biopsi hati serial demi menilai secara akurat perubahan dari fibrosis hati, kebutuhan akan penelitian berkesinambungan berjangka panjang, dan adanya fakta bahwa manusia mungkin kurang sensitif terhadap terapi antifibrotik hati dibandingkan dengan rodentia. Perkembangan *marker* noninvasif yang dapat dipercaya untuk fibrosis hati seharusnya memberikan dampak positif terhadap desain uji klinik. Terapi antifibrotik yang ideal seharusnya bersifat spesifik untuk hati, ditoleransi dengan baik pada pemberian jangka lama, dan efektif dalam mengurangi deposisi kolagen yang berlebihan tanpa mempengaruhi sintesis ECM normal.¹

Penghilangan dari agen penyebab merupakan intervensi yang paling efektif dalam pengobatan fibrosis hati.^{1,2} Strategi ini telah dibuktikan efektif pada kebanyakan etiologi penyakit hati kronik. Untuk pasien sirosis dengan komplikasi, transplantasi hati merupakan pendekatan kuratif satu-satunya hingga saat ini.

Transplantasi memperbaiki survival dan kualitas hidup. Namun demikian, pada pasien dengan sirosis yang diinduksi HCV, infeksi virus setelah transplantasi dapat berulang, sehingga terjadi hepatitis kronik agresif dan progresi menuju sirosis umum terjadi.

Karena inflamasi mendahului dan mempercepat progresi fibrosis hati, diusulkan penggunaan obat antiinflamasi. Kortikosteroid hanya diindikasikan untuk pengobatan fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis autoimun dan hepatitis alkoholik akut. Strategi lain adalah inhibisi akumulasi HSCs aktif dengan mengatur aktivasi dan/atau proliferasi atau memajukan apoptosisnya.¹ Antioksidan seperti vitamin E, *silymarin*, *phosphatidylcholine*, dan *S-adenosyl-L-methionine* menghambat aktivasi HSC, mencegah apoptosis hepatosit, dan mengurangi fibrosis hati eksperimental.^{1,2} Antioksidan menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien dengan penyakit hati alkoholik dan NASH.¹ Gangguan sintesis TGF dan/atau jalur isyarat mencegah pembentukan parut pada fibrosis hati eksperimental. Sebagai tambahan, pemberian faktor pertumbuhan (contoh, IGF, *hepatocyte growth factor*, dan *cardiotrophin*) atau penghantarannya dengan terapi gen dapat mengurangi fibrosis hati eksperimental. Meskipun demikian, pendekatan terakhir ini belum diujikan pada manusia dan mungkin dapat mencegah perkembangan kanker. Substansi yang menghambat jalur transduksi sinyal kunci yang terlibat dalam fibrogenesis hati juga mempunyai potensi untuk mengobati fibrosis hati. Mereka meliputi *pentoxifylline* (inhibitor fosfodiesterase), *amiloride* (inhibitor pompa Na^+/H^+), dan *S-farnesylthiosalicylic acid* (antagonis Ras).

Ligands dari PPAR dan/atau PPAR seperti *thiazolidiones* menunjukkan efek yang menguntungkan pada fibrosis hati eksperimental dan pada pasien dengan NASH. Inhibisi sistem renin-angiotensin boleh jadi merupakan strategi yang paling menjanjikan dalam pengobatan fibrosis hati. Inhibitor renin-angiotensin digunakan secara luas sebagai agen antifibrotik pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dan penyakit jantung kronik, serta tampaknya aman untuk penggunaan jangka panjang. Namun hanya sedikit informasi yang tersedia mengenai penerapan pendekatan ini pada pasien dengan penyakit hati kronik. Penelitian pendahuluan pada pasien dengan hepatitis C kronik dan NASH mendukung bahwa agen yang memblokir renin-angiotensin boleh jadi mempunyai efek yang menguntungkan terhadap progresi fibrosis. Pasien transplantasi yang menerima inhibitor sistem renin-angiotensin untuk terapi antihipertensi memperlihatkan progresi fibrosis yang lebih kecil daripada pasien yang menerima obat jenis lain. Bagaimanapun, pendekatan ini tidak dapat direkomendasikan hingga diperoleh hasil uji klinik. Blokade reseptor endothelin-1 tipe A dan administrasi vasodilator (prostaglandin E2 dan donor *nitric oxide*) memperlihatkan aktivitas antifibrotik pada rodentia, sementara efek pada manusia tidak diketahui. Senyawa herbal yang banyak digunakan secara tradisional di negara-negara Asia untuk mengobati penyakit hati, dilaporkan mempunyai efek antifibrotik; meliputi *Sho-saiko-to*, *glycyrrhizin*, dan *savia miltiorhiza*. Pendekatan alternatif adalah inhibisi produksi kolagen dan/atau promosi degradasinya. Inhibitor dari

prolyl-4 hydroxylase dan *halofuginone* mencegah perkembangan sirosis hati eksperimental dengan menghambat sintesis kolagen. MMP-8 dan *urokinase-type plasminogen activator* merangsang degradasi kolagen in vivo. Khasiat obat ini pada manusia tidak diketahui, dan mungkin menghasilkan efek yang tidak diinginkan. Akhirnya, infusi sel punca mesenkhimal memperbaiki fibrosis yang diinduksi eksperimental, yang menyokong potensi pendekatan ini dalam terapi penyakit hati kronik.

Keterbatasan pengobatan antifibrotik adalah bahwa obat antifibrotik tidak diambil secara efisien oleh HSCs aktif dan memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Penghantaran spesifik sel kepada HSCs dapat menjadi solusi masalah ini. Hasil pendahuluan yang menjanjikan baru-baru ini diperoleh dengan menggunakan *carrier* yang berbeda (contoh: peptida siklik yang dipasangkan dengan albumin mengenali reseptor kolagen tipe IV dan/atau PDGFR). Aplikasi terapi antifibrotik mungkin berbeda tergantung pada jenis penyakit hati. Pada pasien dengan infeksi HCV kronik, pengobatan antivirus yang baru (*pegylated IFN* ditambah *ribavirin*) membersihkan infeksi virus pada lebih dari separuh pasien. Respon virologikal yang berkesinambungan berhubungan dengan perbaikan fibrosis hati. Pasien yang tidak memberikan respon berkesinambungan boleh jadi juga mengalami perbaikan fibrosis hati, yang mendukung pernyataan bahwa IFN memiliki efek antifibrotik intrinsik. Untuk pasien nonresponder, pemakaian inhibitor sistem renin-angiotensin merupakan pendekatan yang menjanjikan. Pengobatan sindrom metabolik pada pasien hepatitis C kronik juga dapat menurunkan progresi

fibrosis. Pada pasien penyakit hati alkoholik, pendekatan yang paling efektif adalah *alcohol abstinence*. Antioksidan (contoh, *S-adenosyl-L-methionine* dan fosfatidilkolin) dan hepatoprotektor (contoh, *silymarin*) memperlambat progresi fibrosis hati dan dapat memperbaiki survival. Untuk pasien hepatitis autoimun, terapi immunosupresan tidak hanya menurunkan inflamasi, tapi juga menunjukkan efek antifibrotik; sedangkan bagi pasien penyakit kolestatik kronik (misalnya, kolangitis sklerosis primer dan PBC) tidak ada terapi antifibrotik. Asam ursodeoksikolat memperbaiki test biokimiawi pada pasien ini, tapi dampaknya terhadap fibrosis tidak terbukti secara konsisten. Pada pasien NASH, pengurangan berat badan dan pengobatan spesifik dapat mengurangi perkembangan fibrosis. Laporan baru-baru ini menyatakan bahwa antioksidan dan *insulin sensitizer* (contoh, *thiazolidiones*) mungkin menunjukkan efek antifibrotik pada pasien ini. Uji klinik diperlukan untuk memastikan hasilnya.¹

Simpulan

Translasi dari riset dasar untuk perbaikan manajemen terapeutik pasien dengan penyakit hati kronik masih rendah. Peranan sel punca yang pluripotensial pada penyembuhan lesi hati menjadi strategi yang paling menjanjikan. Perfusion sel punca boleh jadi menjadi pendekatan potensial untuk meningkatkan resolusi fibrosis dan regenerasi hati. Pendekatan dengan cara membuang sel fibrogenik sedang dievaluasi, termasuk perkembangan sistem penghantaran obat dengan target HSCs aktif. Riset harus ditujukan untuk

menyelidiki mekanisme molekular yang menyebabkan fibrosis pada berbagai jenis penyakit hati manusia dengan tujuan untuk mengidentifikasi target baru untuk terapi. Identitas dari penentu genetik yang mempengaruhi progresi fibrosis harus diungkapkan; diperlukan studi genetik epidemiologik dalam skala besar. Pasien dengan resiko tinggi progresi menuju sirosis harus diidentifikasi. Mengembangkan *marker* noninvasif yang sederhana dan dapat dipercaya akan mempermudah desain uji klinik. Selanjutnya, hal yang paling penting adalah bahwa khasiat obat antifibrotik yang telah diketahui dapat mengurangi fibrosis hati pada model eksperimental harus diujikan pada manusia.

Daftar Pustaka

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115:209-18.
2. Leija A, Reyes J, Rodriquez L. Hepatic stellate cells are a major component of liver fibrosis and a target for the treatment of chronic liver disease. *Biotechnologia Aplicada* 2007; 24:19-25.
3. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007; 117:539-548.
4. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W, Wysocki J, Adamek A, Spachacz R *et al.* Expression of cytokines (TNF, IL-1, and IL-2) in chronic Hepatitis C: comparative hybridocytochemical and immunocytochemical study in children and adult patients. *J Histochem Cytochem* 2004; 52:29-38.
5. Ramadori G, Saile B. Inflammation, damage repair, immune cells, and liver fibrosis: spesific or nonspesific, This is the question. *Gastroenterology* 2004; 127(3):997-1000.
6. Patel K, Rockey DC. Clinical utility of biomarkers of liver fibrosis. *Gastroenterology & Hepatology* 2006; 2:48-57.
7. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117:524-9.
8. Meneghin A, Hogaboam CM. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 530-8.

