

PENDEKATAN DIAGNOSIS DAN TERAPI FIBROSIS HATI

Tjok Istri Anom S, I Dewa Nyoman Wibawa
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah, Denpasar
Email: cia_saturti@yahoo.com

ABSTRACT

Liver fibrosis is the excessive accumulation of extracellular matrix proteins including collagen that occurs in most types of chronic liver. The gold standard to assess disease severity of liver fibrosis is liver biopsy, despite noninvasive methods available today. A noninvasive tool (fibro scan) has been developed these days. This tool is similar to ultrasound in assessing liver elasticity. There are three methods frequently used to assess liver fibrosis, Ishak score, Metavir score, and Desmet/Scheuer staging system. The principles of antifibrotic therapy are: (a) to treat primary disease; (b) to reduce inflammation response or to avoid stimulation of stellate cell activation; (c) to reduce stellate cell activation; (d) to neutralize proliferation response, fibrogenic response, contractic response, and/or stellate cell proinflammation; (e) to stimulate apoptosis of stellate cell; and (f) to increase degradation of fibrotic tissue.

Keywords: liver fibrosis, fibro scan, antifibrotic therapy

PENDAHULUAN

Kerusakan hati menyebabkan respon inflamasi serta aktivasi dan proliferasi populasi sel mesenkim di dalam hati yang akan *re-modelling* matriks ekstraseluler sebagai bagian respon penyembuhan luka. Kerusakan kronis menyebabkan akumulasi protein penyebab jaringan parut (fibrosis) secara progresif.¹⁻⁴

Fibrosis hati (FH) merupakan akumulasi berlebih protein matriks ekstraseluler termasuk kolagen yang terjadi pada kebanyakan penyakit hati kronis dan merupakan respon penyembuhan luka yang reversibel, ditandai dengan adanya akumulasi matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*, ECM) atau jaringan parut yang terjadi setelah penyakit hati kronis yang tidak bersifat *self-limited*.¹⁻⁴ Aktivasi sel stelata hati merupakan hal utama pada fibrosis hati.² Sel perisinusoidal dan miofibroblast terkait yang berasal dari dalam dan luar hati membentuk susunan yang meliputi degradasi matriks

ekstraseluler normal pada hati, deposisi jaringan parut, kontraksi vaskuler dan organ, serta pelepasan sitokin.²

Sebagian besar terapi untuk penyakit hati kronis menargetkan agen penyebab, tetapi terapi antifibrotik saat ini telah banyak dicobakan.^{1,2,5} Terapi ditujukan untuk pasien dengan penyakit yang reversibel.² Paradigma aktivasi sel stelata merupakan hal penting untuk menentukan target terapi.¹⁻⁵ Kendala utama yang dihadapi perkembangan pengobatan adalah kurangnya penanda fibrosis non invasif yang akurat untuk menilai respon terapi secara adekuat.^{2,6,7}

ETIOLOGI

Onset fibrosis hati biasanya tidak terdeteksi dan kebanyakan morbiditas dan mortalitas yang berkaitan terjadi setelah terjadi sirosis.¹⁻³ Pada kebanyakan pasien, progresi menjadi sirosis terjadi setelah interval 15 – 20 tahun.² Fibrosis hati berkembang cepat menjadi

sirosis pada beberapa keadaan klinis, termasuk episode berulang hepatitis alkoholik akut berat, hepatitis subfulminan dan kolestasis fibrosis pada pasien dengan reinfeksi hepatitis virus C (HCV) setelah transplantasi hati.³ Penyebab fibrosis hati dipengaruhi oleh factor genetik dan lingkungan (Tabel 1).²

Distribusi materi fibrous ini tergantung pada penyebab cedera hepar.² Pada hepatitis virus kronis dan kelainan kolestasis kronis, jaringan fibrosis awalnya berlokasi di sekitar traktus portal, sementara pada penyakit hati yang diinduksi alkohol, berlokasi pada area perisentral dan perisinusoidal.^{2,3} Fibrosis hati berkaitan dengan

Tabel 1. Faktor genetik dan nongenetik yang berhubungan dengan progresi fibrosis pada berbagai jenis penyakit hati kronik ²

Jenis penyakit hati	Candidate genes	Candidate genes (full name)	Faktor nongenetik		
Infeksi virus hepatitis C	<i>HFE</i>	Hereditary hemochromatosis gene	Konsumsi alkohol Koinfeksi HIV dan/atau virus hepatitis B Usia saat terjadi infeksi akut Transplantasi hati Diabetes mellitus Tidak berespon terhadap terapi		
	Angiotensinogen	Angiotensinogen			
	<i>TGF-β1</i>	Transforming growth factor β1			
	<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor α			
	<i>ApoE</i>	Apolipoprotein E			
	<i>MEH</i>	Microsomal epoxide hydroxylase			
	<i>MCP-1</i>	Monocyte chemotactic protein type 1			
	<i>MCP-2</i>	Monocyte chemotactic protein type 2			
	<i>Factor V</i>	Factor V (Leiden)			
	Diinduksi alkohol	<i>IL-10</i>		Interleukin 10	Konsumsi alkohol Episode hepatitis alkoholik
<i>IL-1β</i>		Interleukin 1 β			
<i>ADH</i>		Alcohol dehydrogenase			
<i>ALDH</i>		Aldehyde dehydrogenase			
<i>CYP2E1</i>		cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1			
<i>TNF-α</i>		Tumor necrosis factor α			
<i>CTLA-4</i>		Cytotoxic T lymphocyte antigen type 4			
<i>TAP2</i>		Transporter-associated antigen-processing type 2			
<i>NASH</i>		<i>MnSOD</i>	Manganese superoxide dismutase	Usia Beratnya obesitas Diabetes mellitus Hipertrigleserida	
		<i>HFE</i>	Hereditary hemochromatosis gene		
	Angiotensinogen	Angiotensinogen			
	<i>TGF-β1</i>	Transforming growth factor β1			
Sirosis bilier primer	<i>IL-1β</i>	Interleukin 1β			
	<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor α			
	<i>ApoE</i>	Apolipoprotein E			
Hepatitis autoimun	<i>HLA-II</i>	Human leukocyte antigen type II haplotypes	Hepatitis autoimun tipe II Tidak berespon terhadap terapi		

PATOGENESIS

Fibrosis hati adalah akibat dari respon penyembuhan luka pada hati terhadap cedera berulang.¹⁻³ Setelah cedera hati akut (seperti hepatitis virus), sel parenkim beregenerasi dan menggantikan sel yang nekrosis atau apoptosis.^{1,5} Proses ini berkaitan dengan respon inflamasi dan deposisi terbatas pada ECM.¹ Jika cedera hati menetap, regenerasi hepar gagal dan hepatosit disubstitusi ECM, termasuk kolagen fibrillar.^{1,3}

gangguan utama pada kuantitas dan komposisi ECM.^{3,5} Pada tahap lanjut, hati mengandung sekitar 6 kali lebih banyak ECM daripada hati normal, termasuk kolagen (I, III, dan IV), fibronectin, undulin, elastin, laminin, hyaluronan dan proteoglikan.^{4,5} Akumulasi ECM akibat peningkatan sintesis dan pengurangan degradasi.^{3,5} Penurunan aktivitas *matrix of metalloproteinase* (MMP) dalam menghilangkan ECM terutama akibat overekspresi inhibitor spesifiknya *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP).

Hepatic stellate cells (HSC) merupakan sel penghasil ECM utama pada hepar yang cedera.¹⁻⁵ Pada hepar normal, HSC terdapat pada *space of disse* dan merupakan lokasi utama penyimpanan vitamin A. bila mengalami cedera kronis, HSC teraktivasi menjadi sel seperti miofibroblas.^{1,2} HSC teraktivasi bermigrasi dan berakumulasi pada lokasi perbaikan jaringan, mensekresi sejumlah besar ECM dan meregulasi degradasi ECM.¹⁻³

Platelet derived growth factor (PDGF), terutama diproduksi oleh sel Kupffer, merupakan mitogen untuk HSC teraktivasi.^{2,3} Sintesis kolagen pada HSC diregulasi pada level transkripsional dan posttranskripsional. Peningkatan stabilitas mRNA kolagen dimediasi peningkatan sintesis kolagen pada HSC teraktivasi. Pada sel ini, regulasi posttranskripsional kolagen dilakukan oleh sekuen 32 region untranslated melalui *RNA-binding protein* (CP2 juga struktur *stern-loop* pada 52 end dari mRNA kolagen).^{2,4} Menariknya, HSC mengekspresikan sejumlah penanda neuroendokrin (seperti reelin, nestin, neurotrophin, sinaptophysin dan protein *glial-fibrillary acidic*) dan membawa reseptor neurotransmitter.² HSC yang tidak teraktivasi mengekspresikan penanda yang merupakan karakteristik adiposit (PPAR γ , SREBP-1c dan leptin) sementara HSC teraktivasi mengekspresikan penanda miojenik (aktin otot polos α , c-myb, dan *myocyte enhancer factor-2*).^{1,4}

Tipe sel hepar selain HSC juga dapat mempunyai potensi fibrogenik.^{1,5} Miofibroblas berasal dari pembuluh darah portal kecil berproliferasi sekitar traktus biliaris pada fibrosis hepar diinduksi kolestasis untuk mengawasi deposisi kolagen. Kepentingan relative tiap tipe sel pada fibrogenesis hati tergantung pada asal cedera hepar. Sementara HSC merupakan tipe sel fibrogenik utama pada area perisentral, miofibroblas portal dapat mendominasi jika terjadi cedera hepar di sekitar traktus portal.²

Suatu kompleks interplay diantara tipe sel hepar yang berbeda-beda terjadi selama fibrogenesis hati. Hepatosit merupakan target untuk kebanyakan agen yang hepatotoksik, termasuk hepatitis virus,

metabolit alkohol, dan asam empedu.^{1,4} Hepatosit yang rusak melepaskan ROS dan mediator fibrogenik dan menginduksi perekrutan sel darah putih oleh sel inflamasi. Apoptosis dari sel hepatosit yang rusak menstimulasi aktivitas fibrogenik dari miofibroblas hepar.²

Sel inflamasi, baik limfosit ataupun sel polimorfonuklear, mengaktivasi HSC untuk mensekresikan kolagen. HSC teraktivasi mensekresikan kemokin inflamasi, mengekspresikan molekul adesi sel dan memodulasi aktivasi limfosit sehingga, lingkaran nyata dimana sel inflamasi dan fibrogenik menstimulasi satu sama lain mungkin terjadi.² Fibrosis dipengaruhi oleh subset T helper yang berbeda, respon Th2 dikaitkan dengan lebih banyak fibrogenesis aktif.¹⁻³ Sel Kupffer merupakan makrofag tetap yang memainkan peranan utama pada inflamasi hati dengan melepaskan ROS dan sitokin.² Pada kelainan kolestasis kronis (seperti *primary biliary cirrhosis* [PBC] dan kolangitis sklerosis primer), sel epitel menstimulasi akumulasi miofibroblas portal untuk memulai deposisi kolagen di sekitar duktus biliaris yang rusak. Akhirnya perubahan komposisi ECM dapat secara langsung menstimulasi fibrogenesis.^{2,4,5}

DIAGNOSIS

Diagnosis yang akurat terhadap luas fibrosis perlu sebagai dasar penatalaksanaan dan menilai prognosis penderita dengan penyakit hati kronis.^{1,2,6} Diagnosis histologis terhadap spesimen biopsi hati masih merupakan *gold standard* untuk menentukan derajat meskipun semakin banyak tersedia metode non invasif.⁶⁻⁸ Diagnosis dengan cara metode non invasif ini dimaksudkan agar pengambilan sampel dapat lebih sering dilakukan serta untuk menghindari risiko biopsi per kutan.⁶⁻⁹

• Metode histologis dan morfometrik

Ada tiga metode yang sering digunakan untuk menilai fibrosis hati yaitu skor Ishak, skor Metavir,

dan sistem *staging* Desmet/Scheuer.¹⁻³ Masing-masing menilai perkembangan progresif periportal, fibrosis septal, dan pembentukan nodul. Perbedaan utama adalah adanya dua stadium sirosis pada skor Ishak (stadium 5 dan 6), sedangkan pada metavir hanya satu (f4).² Kemungkinan variasi interobserver rendah pada kedua sistem tersebut terutama oleh ahli patologi yang terlatih, tapi kesalahan pengambilan sampel dapat melebihi 30%, seperti yang ditunjukkan dalam studi dimana biopsi laparoskopik pada kedua lobus pasien VHC, didapatkan 33% dari 124 pasien memiliki perbedaan setidaknya satu stadium antara dua lobus yang ada.³ Dua ciri khas yang menentukan akurasi biopsi hati adalah panjang dan lebar, dimana panjang minimal 2,5 cm umumnya dibutuhkan untuk mencapai pengambilan sampel yang adekuat.² Dalam sebuah studi di Paris menggunakan sistem skoring Metavir, 65% biopsi dengan panjang 15 mm dikategorikan tepat, angka tersebut meningkat menjadi 75% untuk spesimen biopsi hati 25 mm. Diperkirakan panjang biopsi 4 cm atau lebih akan dapat menghindari kesalahan dalam pengambilan sampel.³ Kelemahan dari biopsi hati adalah dalam mendiagnosis kelainan bawaan berupa distribusi fibrosis yang tidak merata di hati.¹⁻⁴ Biopsi hanya mengambil 1/50.000 hati sehingga sejumlah kesalahan dalam pengambilan sampel tidak dapat dihindari.²

Metode imunohistokimia dan hibridisasi mRNA *in situ* untuk mengidentifikasi komponen matriks spesifik atau aktin- α otot polos (untuk mencerminkan tingkat aktivitas sel stelata) dapat digunakan untuk studi eksperimental, dan metode ini memiliki beberapa kegunaan klinis dalam menilai progresi fibrosis.^{2,6-8} Metode semikuantitatif dan *real-time polymerase chain reaction* dapat digunakan untuk mengukur transkrip mRNA untuk beberapa sitokin dan komponen matriks, misalnya PDGF dan TGF- β_1 .^{2,6} Metode ini memiliki kegunaan khusus untuk menganalisis biopsi hati karena dapat lebih sensitif dalam menilai fibrogenesis dibanding melihat ECM pada pengecatan jaringan. Kelebihan lain metode ini adalah dapat mencerminkan

kadar mRNA (bukan kadar protein) dan keduanya tidak selalu berhubungan.^{2,6}

• Metode non-invasif

Prosedur diagnostik non-invasif sangat dibutuhkan untuk menilai fibrosis hati karena saat ini, hal tersebut merupakan keterbatasan utama pada pengujian obat dalam uji klinis.^{1,2,6-8} Penilaian progresi fibrosis bermanfaat pada infeksi VHC karena empat alasan:^{2,6} (a) stadium fibrosis akan menentukan respon terhadap interferon- α atau interferon- α /ribavirin karena pasien dengan fibrosis stadium lanjut (Metavir F3 atau F4) umumnya memiliki tingkat respon yang lebih rendah terhadap terapi anti-virus; (b) bila terjadi fibrosis kecil dalam jangka waktu lama maka terapi dengan anti-virus tidak terlalu darurat, dan dapat lebih aman untuk menunggu terapi yang lebih efektif dan atau ditoleransi lebih baik; (c) dapat meramalkan terjadinya sirosis; dan (d) dengan dipergunakannya terapi anti-virus dan anti-fibrotik, maka terapi tersebut akan lebih sesuai jika diuji dalam uji klinis pada pasien yang berisiko tinggi mengalami progresi jika tidak ada terapi. Bagaimanapun, hal ini tidak akan menunjukkan kapan gagal hati secara klinis akan terjadi. Gagal hati dapat tertunda sampai beberapa dekade atau lebih setelah sirosis ditegakkan.(d) Prediksi akurat untuk progresi fibrosis akan membantu identifikasi pasien-pasien yang efikasi obat anti-fibrotik akan lebih mudah ditemukan dalam *trial* dengan kontrol dibanding pasien kontrol yang diberi plasebo dengan faktor risiko serupa.

Telah dilakukan usaha yang baik untuk mengidentifikasi penanda serum sebagai cara non-invasif untuk diagnosis fibrosis hati.⁶⁻⁸ Meskipun akurasi serta nilai prediktifnya membaik, penanda-penanda tersebut belum dapat menggantikan analisis hati secara langsung. Penanda fibrosis yang ideal merupakan salah satu yang spesifik, berbasis biologis, non-invasif, mudah diulang pada semua pasien, berhubungan baik dengan beratnya penyakit serta *outcome*, serta tidak dipengaruhi oleh komorbiditas ataupun obat.^{6,9,10} Meskipun pemeriksaan yang ideal

ini belum tercapai, perkembangan pemeriksaan dapat diantisipasi berdasarkan perkembangan saat ini dan ketertarikan yang intens terhadap perkembangan ini.⁴

- **Penanda serum molekul matriks atau enzim modifikasi**

Serum marker dapat digunakan untuk mengidentifikasi fibrosis hati dengan cara non-invasif.^{2,7-10} Sampai saat ini belum ada uji serum yang dapat digunakan sebagai penanda fibrosis yang baik. Penanda serum memiliki sejumlah keterbatasan:²

- Secara khas mencerminkan tingkat *turnover* matriks bukan deposisi matriks sehingga cenderung lebih meningkat jika terjadi aktivitas inflamasi yang tinggi. Sebaliknya, deposisi matriks yang ekstensif dapat tidak terdeteksi jika inflamasinya minimal.
- Tidak ada molekul yang spesifik untuk hati, sehingga lokasi inflamasi yang terjadi bersamaan dapat mempengaruhi kadar serum.
- Kadar serum dipengaruhi oleh status klirens, yang dapat terganggu akibat disfungsi sel endotel sinusoid ataupun gangguan ekskresi empedu.
- Merupakan pengganti, bukan *biomarker*.

Saat ini, terdapat tiga serum marker yang banyak digunakan yaitu *Fibrospect* (*Prometheus Laboratories*), *Fibrotest* (dipasarkan di Amerika Serikat oleh Labcorp), dan panel Kelompok Studi Fibrosis Hati Eropa, dengan menggunakan algoritme diagnostik serta *assay* yang dikembangkan oleh *Bayer-Chiron Diagnostics*.^{6,8} Selain itu, semakin banyaknya tes non-invasif telah dikembangkan dengan menggunakan berbagai parameter hematologi ataupun kimia serum standar dengan berbagai kombinasi.²⁻⁸

Secara keseluruhan, pendekatan *assay* serum tetap menjanjikan, sebagian karena tes tersebut dapat merepresentasikan bacaan terintegrasi dari aktivitas hati bukan pengambilan sampel kecil dari jenis yang diperoleh dari biopsi hati konvensional.² Perbaikan yang berkelanjutan mungkin dilakukan dan telah menetapkan tujuan penting, terutama pada pasien yang berisiko tinggi mengalami komplikasi akibat biopsi

hati atau pada mereka dengan penyakit hati yang tidak dirawat oleh ahli hepatologi, gastroenterologi (misalnya pasien dengan ko-infeksi VHC/HIV).²

- **Proteomik dan glikomik**

Pendekatan yang berbeda adalah analisis pola puncak protein atau glikoprotein, seperti yang dinilai oleh spektroskopi massa atau sampel serum.² Metode ini dengan jelas merepresentasikan penanda pengganti dan faktanya, identitas puncak umumnya tidak diketahui. Meskipun demikian, telah dilaporkan hubungan yang mengesankan, terutama dari studi di Belgia yang mengkombinasikan glikomik serum dengan satu *assay* serum non-invasif (*Fibrotest*).²

- **Teknologi pencitraan yang baru**

Strategi ini sekarang meliputi usaha untuk menilai aktivitas metabolik sel, untuk mencitrakan jaringan parut hati, dan atau untuk mencitrakan atau menghitung sel fibrogenik secara tidak langsung. Yang paling baik dikembangkan adalah peralatan non-invasif (*FibroScan*) yang mirip dengan USG yang mengukur elastisitas hati jika digunakan di kuadran kanan atas.^{6,9} Akurasi tes akan terganggu jika terdapat jaringan lemak pelapis yang bermakna, karena jaringan tersebut dapat menjadi kasus pada pasien NASH.⁶ Studi terbaru menunjukkan kemampuan yang baik untuk membedakan sirosis dari stadium yang lebih awal. Akurasinya dapat ditingkatkan jika dikombinasi dengan *assay* serum non-invasif.⁷ Meskipun demikian, tidak ada bukti bahwa perubahan fibrosis seiring waktu dapat dideteksi pada setiap pasien.

PENATALAKSANAAN

Pertimbangan umum

Semakin jelasnya mekanisme yang mendasari fibrosis hati semakin meningkatkan efektifitas terapi anti fibrotik.¹⁻⁵ Sampai saat ini belum ada obat yang telah diterima secara luas sebagai agen anti-fibrotik pada manusia. Obat anti fibrotik harus memenuhi beberapa syarat diantaranya dapat ditoleransi dengan

baik dengan pemberian jangka lama, bekerja spesifik pada sel hati dan sedikit efek merugikan pada jaringan lain.¹ Terapi kombinasi dapat bersifat sinergistik, bukan aditif. Namun harus diuji terlebih dahulu untuk menentukan keamanan dan pembuktian prinsip.^{1,2} Belum pasti apakah terapi antifibrotik harus diberikan secara intermiten atau kontinyu. Terapi kandidat harus efektif pada hati yang telah rusak seperti pada penyakit hati kronis bukan hanya sebelum kerusakan terjadi.^{1,2,10} Terapi antifibrotik juga membawa kekhawatiran teoritis bahwa penghambatan respon pembentukan jaringan parut akan mencegah enkapsulasi regio yang rusak yang akan menyebabkan perluasan kerusakan jaringan.² Kenyataannya, terapi antifibrotik hanya harus menurunkan respon pembentukan jaringan parut untuk dapat dikatakan efektif.

Prinsip Terapi antifibrotik dan agen spesifik

Paradigma aktivasi sel stelata memberikan kerangka penting untuk menentukan lokasi terapi antifibrotik.¹⁻⁵ Alasannya adalah sebagai berikut: (a) menyembuhkan penyakit primer untuk mencegah kerusakan; (b) mengurangi inflamasi atau respon *host* untuk menghindari stimulasi aktivasi sel stelata; (c) secara langsung menurunkan aktivasi sel stelata; (d) menetralkan respon proliferasi, fibrogenik, kontraktik, dan atau pro-inflamasi sel stelata; (e) stimulasi apoptosis sel stelata; dan (f) meningkatkan degradasi matriks jaringan parut baik dengan merangsang sel yang menghasilkan matriks protease, mengurangi inhibitorynya, atau dengan pemberian matriks protease secara langsung.

1. Sembuhkan penyakit primernya. Cara paling efektif untuk mengeliminasi fibrosis hati adalah menghilangkan penyebab primer penyakit hati. Cara tersebut meliputi abstinensia pada penyakit hati alkoholik, membuang kelebihan besi atau tembaga pada hemokromatosis genetik pre-sirosis atau penyakit Wilson, klirens VBH atau VHC pada penyakit hati kronis, eradikasi organisme pada skistosomiasis, atau dekompresi pada obstruksi

mekanis duktus biliaris. Jangan menyepelkan penurunan berat badan pada pasien NASH atau bahkan pada pasien VHC yang kelebihan berat badan. Sebab cara tersebut dapat memperbaiki histologi dan merupakan rekomendasi sederhana.

Serupa dengan itu, *reversal* fibrosis hati yang berhubungan dengan *bypass* jejunoileal dan penghentian metotreksat juga dapat mencegah progresi menjadi sirosis. Identifikasi mekanisme patogenetik yang mendasari sirosis bilier primer serta kolangitis sklerotikans dapat menghasilkan eliminasi kerusakan duktus biliaris dan fibrosis periduktal.

2. Kurangi respon inflamasi dan respon imun. Berkurangnya fibrosis telah dilaporkan pada pasien VHC yang sukses diterapi dengan interferon- α *pegylated* dan ribavirin, mungkin melalui efeknya terhadap replikasi virus dan kerusakan hati. Klirens virus yang terusterjadi mungkin berhubungan dengan regresi fibrosis yang berarti, sehingga *follow-up* jangka panjang pada pasien yang sukses menjalani klirens VHC dapat menunjukkan *reversal* penyakit dengan lebih dramatis. Yang penting, beberapa efek antifibrotik ditemukan meskipun tidak dilakukan klirens virus. Pada fibrosis bilier eksperimental, interferon- α juga mengurangi fibrosis. Hal ini meningkatkan kemungkinan mekanisme antifibrotik langsung selain efek anti-virusnya.

Sejumlah *agen* memiliki aktivitas anti-inflamasi *in vitro* dan *in vivo* yang dapat mengeliminasi stimulus untuk aktivasi sel stelata.^{1,2,10} Kortikosteroid telah digunakan selama berpuluh-puluh tahun untuk terapi beberapa jenis penyakit hati, terutama hepatitis autoimun. Satu-satunya aktivitas kortikosteroid adalah sebagai agen anti-inflamasi tanpa efek anti-fibrotik langsung pada sel stelata.¹⁻³ Antagonis terhadap modulator TNF- α atau NF- κ B memiliki beberapa alasan, seperti semakin banyaknya agen yang aktif secara biologis yang saat ini digunakan pada penyakit inflamasi kronis lainnya, terutama penyakit hati inflamasi. Pentoksifilin

dapat menggunakan efek anti-fibrotiknya dengan cara menurunkan pemberian sinyal TNF- α . Usaha lain untuk menetralkan sitokin inflamasi meliputi antagonis RGD yang dapat membatasi kerusakan imunologis.^{1-3,10}

Sistem renin-angiotensin juga dapat memperkuat inflamasi melalui pembentukan stres anti-oksidan sehingga baik anatagonis *angiotensin-converting enzyme* dan/atau antagonis reseptor angiotensin II tipe I dapat memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antifibrogenik.¹

Asam ursodeoksikolat bermanfaat untuk fibrosis pada sirosis bilier primer, mungkin sebagian karena aktivitas anti-inflamasinya. Serupa dengan itu, derivat asam ursodeoksikolat yang melepaskan nitrit oksida menurunkan inflamasi, fibrosis, dan tekanan portal pada hewan coba.¹

Kelas obat yang baru secara luas disebut hepatoprotektan menunjukkan janji luar biasa dalam studi preklinis maupun klinis. Hepatoprotektan tersebut meliputi HGF, varian delesi HGF, dan mimetik sintesis HGF, juga *insulin-like growth factor*, dan inhibitor kaspase molekul kecil yang memperbaiki kadar aspartat aminotransferase pada pasien VHC kronis yang saat ini sedang dalam uji klinis.^{1,2} Mekanisme pasti aktivitas anti-fibrotik HGF masih belum jelas namun dapat meliputi inhibisi aktivitas TGF- β_1 . Trial pada hewan coba yang besar serta pada manusia diantisipasi dengan monitoring ketat yang direncanakan untuk hepatokarsinogenesis potensial karena HGF merupakan mitogen hepatosit.^{1,2}

3. Menghambat aktivasi sel stelata. Mengurangi transformasi sel stelata yang tidak bergerak menjadi miofibroblast aktif terutama merupakan target yang menarik, karena peran sentralnya dalam respon fibrosis. Pendekatan yang paling praktis adalah dengan mengurangi stres oksidatif yang merupakan stimulus penting untuk aktivasi. Anti-oksidan, meliputi α -tokoferol (vitamin E) menekan fibrogenesis pada sejumlah studi fibrogenesis

eksperimental. Anti-oksidan lain juga dapat mengurangi aktivasi sel stelata dalam kultur yang memberi alasan uji anti-oksidan pada manusia, meskipun mungkin dibutuhkan rumus yang lebih poten.^{1,10}

Silimarin, komponen flavonoid alami dari tumbuhan berduri *Silybum marianum* telah menunjukkan diri sebagai terapi anti-fibrotik potensial. Senyawa tersebut berfungsi sebagai anti-oksidan dan dapat mengurangi kerusakan hati dengan sitoproteksi dan inhibisi fungsi sel Kupffer. Satu uji coba pada pasien sirosis telah melaporkan sedikit keuntungan dalam hal *survival* pada pasien sirosis alkoholik dengan penyakit Child-Pugh A. Namun studi dengan kontrol dan lebih besar sedang dijalankan untuk menilai efikasinya secara definitif.^{1,10}

Interferon- α memiliki efek inhibisi terhadap aktivasi sel stelata pada hewan coba dengan fibrosis.^{1,2} Bagaimanapun, uji klinis interferon- α tidak menunjukkan manfaat anti-fibrotik yang diharapkan pada pasien VHC mungkin karena hanya pasien sirosis alkoholik yang dilibatkan dan periode terapi (1 tahun) mungkin terlalu singkat.

Interferon- α , selain efek anti-virusnya, dapat mengurangi aktivitas sel stelata serta fibrogenesis secara langsung melalui jalur molekuler terbatas tegas, serta menekan fibrosis eksperimental.^{1,2,10-14} Uji coba jangka panjang interferon- α dosis rendah pada VHC yang tidak berespon yaitu *Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis* (HALT-C) sebagian didasarkan kepada mekanisme kerja ini.¹ Jika uji coba tersebut berhasil, maka obat ini dapat muncul sebagai anti-fibrotik yang baik pertama pada manusia. Inhibisi ekspresi gen kolagen pada model eksperimental juga dapat dilengkapi dengan oligonukleotida sintetik untuk menghambat aktivitas promotor kolagen.

Ketertarikan yang sangat besar timbul pada uji coba tanpa kontrol terhadap interleukin-10 yang dilaporkan memiliki efek anti-fibrotik pada pasien dengan VHC stadium lanjut. Temuannya menarik

terutama karena studi yang sejajar pada hewan dan sel stelata yang dikultur menunjukkan aktivitas anti-fibrotik langsung. Bagaimanapun, uji klinis dengan kontrol tidak menunjukkan adanya manfaat, mungkin karena obat tersebut sangat meningkatkan *viral load* VHC.^{1,10}

Reseptor inti PPAR γ diekspresikan pada sel stelata, dan ligan PPAR γ sintetik (tiazolidinedion) menurunkan aktivasi sel stelata. Dengan penggunaannya yang luas pada diabetes, tiazolidinedion generasi II dan III (yaitu dengan hepatotoksitas yang lebih ringan dibanding *agent* generasi I seperti troglitazon) saat ini sedang diuji dalam uji klinis pada NASH dan penyakit hati fibrotik lain. Ligan FXR tampaknya memiliki efek yang sama, dan agonis molekul kecil sedang dalam studi model preklinis dengan bukti aktivitas anti-fibrotik.^{1,10,13}

Leptin, yang dihasilkan oleh sel stelata, tidak hanya mempengaruhi metabolisme lipid, tetapi juga secara langsung mempengaruhi penyembuhan luka. Faktanya, hewan dengan defisiensi leptin mengalami kerusakan serta fibrosis hati yang lebih minimal. Berdasarkan temuan ini, ditemukannya adiponektin regulator kontra dari leptin dapat membawa kita untuk menggunakan agen ini pada fibrosis, terutama yang berhubungan dengan NASH.¹

Kemajuan dalam pengertian regulasi transkripsional telah menawarkan kesempatan untuk memblokir aktivasi sel stelata dengan menghambat aktivitas histon deasetilase (HDAC) enzim yang penting untuk memodifikasi kromatin saat berlangsungnya transkripsi gen. Inhibitor HDAC yang sangat spesifik menawarkan potensi untuk memblokir aktivasi sel stelata secara selektif dengan keamanan yang dapat ditoleransi serta efikasi yang baik. Namun belum ada agen yang mencapai penggunaan klinis seperti itu.¹ Terapi herbal serta produk yang berasal dari senyawa alami yang sering digunakan di timur jauh semakin banyak diuji dalam keadaan buruk secara ilmiah dengan kontrol. Beberapa di antaranya menunjukkan janji efikasi, terutama Sho-saiko-to[®], *Salvia miltioriza*, dan polifenol teh hijau.¹

4. Menetralkan respon proliferasi, fibrogenik, kontraktile, dan/atau pro-inflamasi dari sel stelata. Kemajuan bermakna dalam biologi faktor pertumbuhan akan menguntungkan pada terapi fibrosis hati melalui pengembangan antagonis terhadap sitokin serta reseptornya. Secara khusus, banyak sitokin proliferasi seperti PDGF, FGF, TGF- α , melalui reseptor tirosin kinase, inhibitorynya sedang dalam uji klinis pada jaringan lain.

Keberhasilan terbaru dalam mengembangkan Gleevec antagonis tirosin kinase yang aman, efektif, dan molekulnya kecil pada leukimia dan tumor sel mesenkim diramalkan baik untuk potensi pendekatan ini pada fibrosis hati eksperimental lain.¹ Faktanya, Gleevec merupakan antibiotik pada fibrosis hati eksperimental. Molekul dengan berat molekul kecil lain yang tersedia secara oral saat ini sedang dalam pengembangan untuk memblokir reseptor sitokin atau pemberian sinyal intraseluler. Senyawa yang demikian yaitu inhibitor selektif adesi fokal yang dimediasi Rho yang dapat mengurangi fibrosis hati eksperimental. Antisense terhadap rantai PDGF B juga memblokir fibrosis hati eksperimental. Karena teknologi siRNA semakin dapat diaplikasikan secara klinis, maka pendekatan ini harus dievaluasi lebih lanjut.¹⁰

Inhibisi terhadap produksi matriks telah menjadi target primer pada sebagian besar terapi anti-fibrotik saat ini. Ini telah diusahakan secara langsung dengan menghambat sintesis matriks serta prosesnya, atau secara tidak langsung dengan menghambat aktivitas TGF- β_1 sitokin fibrogenik utama. Inhibitor sintesis kolagen seperti HOE 077 yang memblokir enzim prolil hidroksilase merupakan salah satu senyawa antibiotik pertama yang diuji pada penyakit hati.^{1,2,5} Antagonis TGF- β semakin luas diuji karena menetralkan sitokinnya yang poten akan memiliki efek ganda yaitu menghambat produksi matriks dan mempercepat degradasinya.¹⁰ Menghambat TGF- β dapat merubah pertumbuhan hepatoseluler atau apoptosis harus dipikirkan karena antagonis tersebut

telah mencapai uji klinis. Sejumlah antagonis TGF- β yang lebih baru juga sedang dikembangkan dan akan menjalani pengujian segera.^{10,11}

Rapamisin obat immunosupresif yang digunakan pasca-transplantasi hati memiliki manfaat tambahan yaitu menghambat proliferasi sel stelata yang dapat menipiskan progresi fibrosis yang cepat pada pasien dengan VHC rekuren.^{1,2,10}

Relaksin sebuah hormon peptida alami yang memediasi parturisi telah dikembangkan sebagai agen yang menurunkan sintesis kolagen oleh sel stelata dan meningkatkan degradasi matriks *in vitro* dan *in vivo*. Sel stelata juga mengekspresikan reseptor relaksin yang dapat merepresentasikan target yang menarik untuk antagonisme.¹⁰⁻¹²

Karena endotelin-1 merupakan regulator penting untuk kontraksi luka dan regulasi aliran darah yang dimediasi oleh sel stelata, maka antagonis telah diuji sebagai agen antifibrotik dan agen untuk menurunkan tekanan portal. Bosentan, campuran antagonis reseptor endotelin A dan B memiliki efek anti-fibrotik dan menurunkan aktivasi sel stelata pada fibrosis hati eksperimental. Antagonis ini dan antagonis endotelin lainnya tetap menjadi target pengembangan obat yang menarik. Sebagai alternatif, penghantaran nitrit oksida ke hati yang rusak dapat memiliki efek terapeutik yang sama dengan menghambat endotelin-1.^{1,2,10}

Halofuginon senyawa antikoloid memiliki efek anti-fibrotik melalui blok ekspresi kolagen dan telah digunakan dalam sejumlah model fibrosis jaringan, termasuk hati.^{1,2,10}

Manfaat potensial retinoid (vitamin A) sebagai terapi anti-fibrotik ternyata terbatas karena tidak cukupnya pengetahuan mengenai perannya dalam regulasi aktivasi sel stelata dan karena toksisitasnya. Meskipun sel stelata mengekspor retinoid setelah teraktivasi, ia tidak mengikuti aturan bahwa kembalinya retinoid seluler akan mencegah aktivasi sel stelata tersebut. Faktanya, sejumlah retinoid dapat mempercepat fibrosis dengan cara

meningkatkan menambah kerusakan membran seperti pada hipervitaminosis A.¹

5. Stimulasi apoptosis sel stelata. Perhatian semakin terfokus kepada bagaimana fibrosis hati mengalami regresi, dan khususnya, nasib sel stelata seiring meredanya fibrosis. Semakin banyaknya bukti mengindikasikan bahwa *reversal* fenotipe sel stelata aktif dan apoptosis mungkin terjadi. Secara khusus, seiring dengan berkurangnya fibrosis hati, terjadi kematian sel stelata secara selektif. Temuan yang menggembirakan ini telah membawa kita kepada studi terhadap hewan menggunakan gliotoksin yang akan memprovokasi apoptosis selektif sel stelata pada kultur dan secara *in vivo* yang menyebabkan berkurangnya fibrosis. Antibodi penetral TIMP-1 memiliki aktivitas anti-fibrotik pada fibrosis hati eksperimental. Serupa dengan itu, inhibisi I κ β , yang memiliki efek meningkatkan pemberian sinyal NF- κ B pada sel stelata dapat mempercepat apoptosis. Apoptosis juga dapat diprovokasi oleh terganggunya adesi yang dimediasi oleh integrin atau melalui penggunaan *tumor necrosis factor- α -related apoptosis-inducing ligands* (TRAILs). Sel stelata mengandung beberapa keluarga mediator apoptotik yaitu Fas/FasL, reseptor TNF, reseptor faktor pertumbuhan saraf, dan Bcl/Bax, sehingga target tambahannya adalah promosi apoptosis mungkin akan lebih dieksploitasi di masa datang.^{1,10-12}

6. Meningkatkan degradasi matriks jaringan parut. Komponen terapi ini sangat penting karena terapi anti-fibrotik pada penyakit hati manusia harus memprovokasi resorpsi matriks yang ada selain mencegah deposisi jaringan parut baru.^{1,2,10} Retinoid juga dapat menstimulasi degradasi matriks namun kekhawatiran mengenai toksisitasnya membatasi penggunaan retinoid. Relaksin dapat secara langsung meningkatkan degradasi matriks.^{1,10} Ekspresi langsung metaloproteinase pada hewan coba dengan fibrosis hati telah mulai mengkonfirmasi bahwa matriks dapat diresorpsi

oleh ekspresi enzim eksogen^{4,5} Meskipun ini dapat terlihat tidak dapat dipraktikkan pada manusia, namun data menetapkan bukti penting bahwa matriks responsif terhadap degradasi. Terlebih, studi eksperimental telah menegaskan pentingnya degradasi matriks dalam regresi fibrosis hati dengan menunjukkan bahwa tikus yang diubah genetiknya dan mengekspresikan kolagen mutan yang resisten terhadap degradasi ternyata menampilkan regresi fibrosis pasca-kerusakan hati.^{1,2,10}

HARAPAN DI MASA DATANG

Progresi fibrosis dapat diantisipasi dengan memahami regulasi molekuler fibrosis serta terapinya.^{1,2} Kemajuan cepat dalam terapi gen, target jaringan spesifik akan menguntungkan dalam diagnosis dan terapi fibrosis hati. Telah dikembangkan metode target spesifik sel stelata pada hewan coba yang dapat membawa keberhasilan terapi untuk meminimalkan toksisitas anti-fibrotik dan digunakan sebagai diagnostik baru.^{1,2,3,10} Pengetahuan baru mengenai regulasi pertumbuhan dan apoptosis dapat memiliki implikasi langsung untuk perilaku sel stelata pada kerusakan hati. Merangkai genom manusia dan menggunakan metode *throughput* tinggi mulai menghasilkan polimorfisme genetik yang memprediksikan tingkat fibrosis serta pola ekspresi banyak gen yang memiliki masing-masing implikasi klinis atau terapeutik. Percepatan progresi dapat dipastikan setelah metode diagnosis non-invasif ditetapkan. Hal tersebut akan memungkinkan penilaian fibrosis secara cepat dalam uji klinis serta dalam praktek klinis.^{1,2}

RINGKASAN

Fibrosis hati merupakan akumulasi berlebih protein matriks ekstraseluler termasuk kolagen yang terjadi pada kebanyakan penyakit hati kronis dan merupakan respon penyembuhan luka yang reversibel, ditandai dengan adanya akumulasi matriks

ekstraseluler atau jaringan parut yang terjadi pasca penyakit hati kronis yang tidak bersifat *self-limited*. Patogenesis fibrosis hati sangat kompleks, dimulai dengan aktivasi HSC yang meliputi 3 fase yaitu inisiasi, pengekalan dan resolusi sampai terjadinya akumulasi jaringan ikat. Prosedur diagnosis fibrosis hati sebaiknya meliputi penentuan penyakit dasar, penilaian adanya aktivasi HSC, respons inflamasi serta penentuan terdapatnya penumpukan matriks ekstra seluler. Kurangnya penanda fibrosis yang non invasif yang akurat merupakan kendala utama yang dihadapi perkembangan pengobatan. Oleh karena itu diperlukan penanda noninvasif yang sederhana dan dapat dipercaya untuk menilai fibrosis secara cepat dan dapat menilai respon terapi fibrosis secara adekuat. Penatalaksanaan fibrosis hati meliputi pengobatan terhadap penyakit primer, usaha menurunkan respons inflamasi, hambatan aktivasi HSC, netralisasi HSC aktif, stimulasi apoptosis dan meningkatkan degradasi MES.

DAFTAR RUJUKAN

1. Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochemical Journal* 2008;411:1-8.
2. Ramon B, Daud AB. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:209-18.
3. Friedman SL, Rockey DC, Bissell DM. Hepatic fibrosis 2006: report of the third AASLD single topic conference. *Hepatology* 2007;45:242-9.
4. Frank Grunhage, Frank Iammert. Assessment of hepatic fibrosis in chronic viral hepatitis. In: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, editors. *Hepatology: a clinical textbook*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.p.307-18.
5. Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003;37: 3-12.
6. Arthur MJP. Fibrogenesis. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2000;27:245-9.

7. Hemmann S, Grof J, Roderfeld M, Roeb E. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis a systematic review with emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol* 2007;46:955-7.
8. Rockey DC, Bissell DM. Non invasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:113-20.
9. Fujiwara S. Relationship between liver fibrosis non invasively measured by fibroscop and blood test. *Bulletin of the Osaka Medical College* 2007;53:93-105.
10. Myers RP. Non-invasive markers of liver fibrosis: playing the probabilities. *Liver International ISSD* 2008;56:1328-31.
11. Halfon P, Munteanu M, Poyndor T. Fibro test - actilest as a non - invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Bio* 2008;32:22-39.
12. Talwarkar JA. Magnetic resonance imaging of hepatic injury and fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332-42.
13. Prosser cc, Yen RD, Wu J. Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are ? *World J Gastroenterol* 2006;12:509-15.
14. Bonis, PA et al. Is liver fibrosis reversible ? *N Engl J Med* 2001;344:452-4.