



# Sirosis Hepatis - Reversibel atau Irreversibel?

**Bernard Jonathan Christian Yong,<sup>1</sup> Marco Vidor<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Rumah Sakit Pendidikan UKRIDA Jakarta

<sup>2</sup>Rumah Sakit Santo Antonio, Baturaja, Indonesia

## ABSTRAK

Sirosis hepatis adalah tahap akhir penyakit hati dengan berbagai penyebab, antara lain kelainan metabolik atau infeksi hepatitis B dan hepatitis C. Hingga saat ini, sirosis hepatis diyakini sebagai proses tidak reversibel, yang berujung dengan transplantasi hati. Namun, seiring dengan perkembangan teknologi dan pemahaman tentang patogenesis, sirosis hepatis mungkin bersifat reversibel.

**Kata kunci:** Penyakit hati, sirosis hati

## ABSTRACT

Liver cirrhosis is a final stage of liver disease with many etiologies, i.e. metabolic disorder or infection like type B hepatitis and type C hepatitis. Liver cirrhosis is still being considered as an irreversible disease, which leads to liver transplantation. But as far as the development of technology and knowledge of liver cirrhosis pathogenesis, liver cirrhosis might be considered as a reversible process. **Bernard Jonathan Christian Yong, Marco Vidor. Liver Cirrhosis - Reversible or Irreversible?**

**Keywords:** Liver cirrhosis, liver disease

## PENDAHULUAN

Penyakit hati diperkirakan menyumbang hingga 2 juta kematian setiap tahunnya di seluruh dunia; 1 juta kematian disebabkan oleh komplikasi sirosis hepatis, 1 juta lainnya karena hepatitis yang disebabkan infeksi virus, dan karsinoma hepar. Angka ini mewakili 3,5% kematian di dunia setiap tahunnya.<sup>1</sup> Di Indonesia, diperkirakan 47,4% pasien penyakit hati yang dirawat di rumah sakit menderita sirosis hepatis, pria lebih banyak dari wanita, perbandingannya 2,1 : 1, dan rerata penderita berusia 44 tahun.<sup>2</sup>

Sirosis hepatis adalah proses akhir dari perjalanan penyakit hati, namun mekanisme terjadinya sirosis hepatis masih belum dipahami dengan baik.<sup>3</sup> Sirosis dipercaya sebagai proses penyakit yang tidak reversibel; namun seiring dengan perkembangan ilmu, mekanisme sirosis bisa dimengerti lebih baik, sehingga mungkin masih bisa disembuhkan atau reversibel.<sup>3</sup>

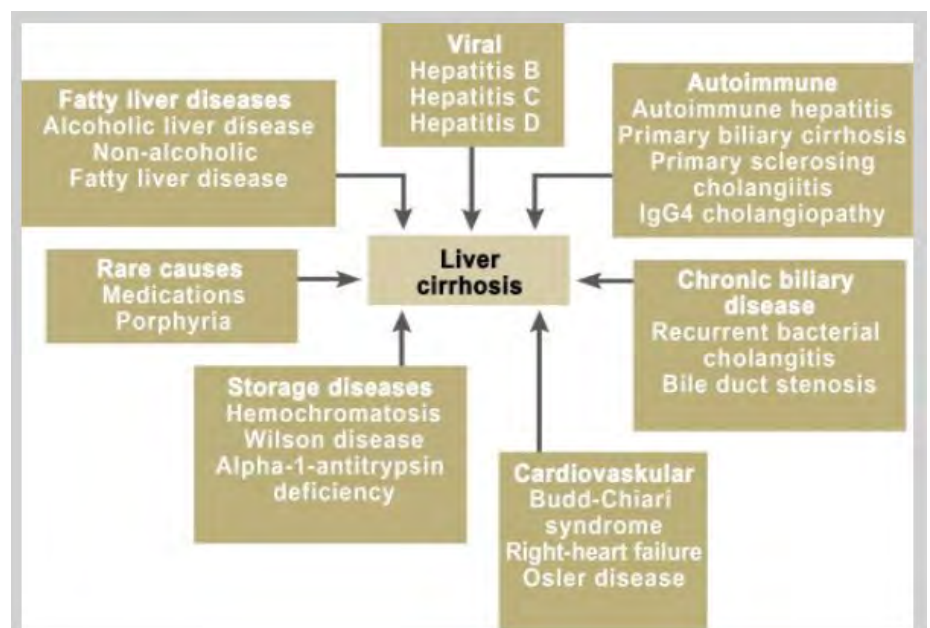
## SIROSIS HEPATIS

Sirosis mempunyai karakteristik fibrosis dan nodul pada organ hepar yang disebabkan proses radang kronis. Radang kronis

akan merusak hepatosit, menyebabkan pembentukan jaringan parut (fibrosis); jika berulang (kronis), sel hati akan mengalami kerusakan dan tidak berfungsi lagi.<sup>4</sup>

## Etiologi

Etiologi sirosis hepatis sangat beragam, penyebab tersering di belahan dunia bagian barat didominasi oleh alkohol, hepatitis C, dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), sedangkan di Asia Pasifik, sirosis disebabkan



Gambar 1. Etiologi sirosis hepatitis<sup>4</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [bernardyong10@gmail.com](mailto:bernardyong10@gmail.com), [vidor.marco@gmail.com](mailto:vidor.marco@gmail.com)



oleh penyakit virus hepatitis B.<sup>3</sup> Selain itu, sirosis juga bisa disebabkan oleh penyakit keturunan seperti *Wilson Disease* dan hemokromatosis.<sup>3</sup>

**Sel Parenkimal dan Sel Non-Parenkimal Hati**  
Hati dibentuk oleh dua komponen utama, yaitu sel parenkimal (hepatosit), dan sel non-parenkimal. Dinding sinusoid hati dilapisi oleh tiga sel non-parenkimal yang berbeda, yaitu *liver sinusoidal endothelial cells* (LSECs), *Kupffer cells* (KCs), dan *hepatic stellate cells* (HSCs). Kedua komponen ini terlibat pada inisiasi serta proses fibrosis dan sirosis hati.<sup>3</sup>

HSC adalah sel yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan vitamin A dan lemak; ditemukan di *area of Disse* dalam keadaan *quiescence phenotype* (qHSC). Jika terpapar mediator inflamasi seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , *interleukin* (IL)-1, qHSC mengalami perubahan menjadi aktif (aHSC).<sup>3</sup> Aktivasi HSC ini ditandai dengan adanya proliferasi dan migrasi sel, kontraksi setelah berubah menjadi miofibroblas, dan menghasilkan kolagen dan *extra cellular matrix* (ECM); proses ini sangat esensial dalam proses fibrogenesis, yang akhirnya akan menghasilkan fibrosis hepar.<sup>5</sup> Defisiensi retinol akan mengaktifkan HSC dan berubah menjadi miofibroblas; miofibroblas ini akan memproduksi ECM secara berlebihan yang akan mengakibatkan fibrosis perisinusoidal.<sup>3</sup>

LSECs sering disebut juga sebagai endothelium; karakteristik struktur LSEC adalah adanya fenestrae di bagian permukaan endothelium.<sup>6</sup> Fenestrae endothelium berdiameter 150-175 nano meter, berfungsi sebagai filter cairan, zat terlarut dan molekul lainnya yang berada di antara peredaran darah sinusoidal dan sel parenkimal.<sup>6</sup> Penyalahgunaan alkohol jangka panjang dapat menyebabkan defenestrasi.<sup>3</sup> Hal ini juga ditemukan pada sirosis hepatis.<sup>6</sup> Defenestrasi dan kapilarisasi LCES berujung dengan gangguan pertukaran cairan dan zat-zat lainnya, hal ini dipercaya menjadi salah satu faktor mayor yang berkontribusi atas kegagalan fungsi hati pada sirosis hepatis.<sup>7</sup> Sebaliknya, LSEC yang terdiferensiasi dapat mengubah HSC yang aktif menjadi inaktif, hal ini dapat mencegah terjadinya fibrosis.<sup>3</sup>

*Kupffer cell* (KC) adalah sel makrofag yang berada di dinding sinusoid, merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial. KC

diaktifkan oleh infeksi virus, alkohol, diet tinggi lemak, dan pengendapan besi.<sup>3</sup> KC yang teraktivasi akan menghancurkan hepatosit dengan memproduksi mediator-mediator kimiawi dan berfungsi sebagai *antigen presenting cells* (APC) saat adanya infeksi virus.<sup>8</sup> KC juga terlibat dalam pengaktifan HSC dan pembentukan fibrosis, terdapat studi yang menyebutkan bahwa pengaktifan HSC oleh KC menyebabkan peningkatan pembentukan matriks oleh HSC yang berujung pada fibrosis.<sup>3</sup>

**Peran Sitokin**

Berbagai sitokin inflamasi menjadi bagian dari proses fibrosis dan sirosis hepatis.<sup>3</sup> PDGF adalah mitogen terkuat pada HSC jika dibandingkan dengan *growth factors* lainnya.<sup>3</sup> PDGF dan reseptornya ditemukan sangat banyak di jaringan fibrosis, dan aktivitasnya bertambah seiring dengan keparahan derajat fibrosis.<sup>9</sup>

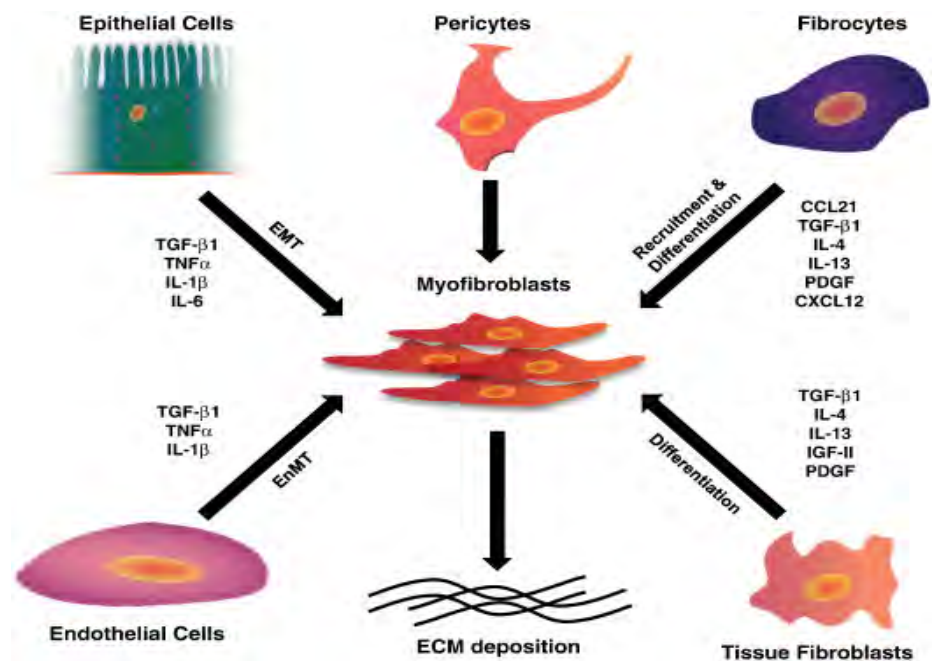
Sitokin inflamasi TGF- $\beta$  merupakan sitokin terkuat yang menginduksi terjadinya fibrogenesis pada sirosis hepatis, sitokin ini juga disintesis oleh HSC yang sudah bertransformasi menjadi miofibroblas, KC, LSEC, dan hepatosit di hati.<sup>3</sup> Kadar TGF- $\beta$  ini juga meningkat pada keadaan fibrosis, dan mencapai maksimum saat sirosis hepatis.<sup>10</sup> TNF- $\alpha$  dihasilkan oleh monosit, makrofag, HSC, dan KC,<sup>3</sup> serta mengaktifkan HSC dan

sintesis *extra cellular matrix* (ECM).<sup>3</sup>

Pasien yang diterapi dengan *interferon* (IFN) mengalami proses regresi fibrosis, mengindikasikan bahwa IFN mempunyai efek antifibrotik. IFN- $\beta$  bekerja dengan cara menginaktivasi HSC dan mengurangi produksi  $\alpha$ -*smooth muscle actin* (SMA) dengan menghambat TGF- $\beta$  dan PDGF. IFN juga menyebabkan apoptosis HSC.<sup>11,12</sup> IFN- $\gamma$  bekerja dengan cara mengurangi deposisi ECM secara *in vivo* dengan cara menghambat aktivasi HSC melalui jalur TGF- $\beta$ 1/smad3 *signalling pathway*.<sup>13</sup>

Interleukin (IL) adalah sitokin inflamasi yang biasanya dikeluarkan oleh leukosit, namun akhir-akhir ini telah diketahui juga dikeluarkan oleh banyak sel, seperti CD4 T limfosit, monosit, makrofag, dan sel endothelial.<sup>3</sup> Dalam proses sirosis hepar, interleukin memiliki sifat, profibrogenis, dan antifibrogenis.<sup>3</sup>

Interleukin yang termasuk golongan profibrogenis adalah IL-1 dan IL-17.<sup>14</sup> Interleukin-1 dihasilkan oleh KC dan LSEC sebagai respons adanya kerusakan sel hati, secara langsung mengaktifkan HSC dan menstimulasi HSC untuk menghasilkan *matrix metalloproteinases* (MMP), seperti MMP-9 dan MMP-13, *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP)-1, semuanya akan berakhir dengan



Gambar 2. Peran sitokin pada proses fibrosis hepar.<sup>16</sup>



fibrosis hepatis.<sup>14</sup> IL-17 melalui berbagai regulasi dapat meningkatkan TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , dan *collagen 1 $\alpha$* ; sitokin ini dapat meningkatkan produksi ECM oleh miofibroblas.<sup>3</sup>

Interleukin yang bersifat antifibrogenik di antaranya IL-10 dan IL-22, IL-10 bekerja dengan cara menghambat aktivitas HSC, selain itu, IL-10 juga berpotensi sebagai terapi infeksi hepatitis C yang sudah tidak berespons terhadap pemberian interferon.<sup>15</sup>

### Reversibilitas Sirosis Hepatis

Reversibilitas sirosis hepatis ditandai dengan penurunan kadar mediator inflamasi, penurunan sitokin fibrogenik, peningkatan aktivitas kolagen, hilangnya miofibroblas dan jaringan ikat fibrosis.<sup>17</sup> Saat terjadinya reversibilitas, banyak miofibroblas mengalami apoptosis, aHSC rentan mengalami apoptosis dan menjalani proses penuaan sel yang disebabkan oleh kurangnya sitokin fibrogenik.<sup>17</sup> Sebagai respons dari kurangnya sitokin fibrogenik, atau karena penggunaan obat-obatan antiviral hepatitis, HSC meningkatkan jumlah reseptor FAS dan TNF reseptor 1 yang mengaktifkan jalur *cascade* 8 dan menyebabkan apoptosis sel HSC.<sup>17</sup> IFN $\gamma$  juga mengaktifkan sel *natural killer* (NK) yang dapat mematikan HSC.<sup>17</sup> Terlebih lagi ada studi yang menjelaskan bahwa selain apoptosis, miofibroblas atau aHSC dapat kembali menjadi bentuk *inactivated HSC* (iHSC), dan akan kembali ke tempat asalnya di area Disse, namun keadaan inaktif ini berbeda dari keadaan diam (qHSC).<sup>18</sup> Jika dibandingkan dengan aHSC, ekspresi gen fibrogenik (*SMA* dan *collagen 1a*) iHSC jauh berkurang, dan gen yang dikeluarkan oleh qHSC seperti PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) meningkat setara dengan kadar PPAR $\gamma$  yang dikeluarkan oleh qHSC. Namun, ada berbagai gen yang diekspresikan oleh qHSC, tetapi tidak diekspresikan oleh iHSC, hal inilah yang menjadi pembeda antara iHSC dan qHSC.<sup>18</sup> Selain itu, jika iHSC dibandingkan dengan qHSC, iHSC cenderung lebih responsif dan rentan terhadap stimulus fibrogenik, dan dapat berkontribusi terhadap terjadinya fibrosis hati berulang.<sup>17</sup>

Selain menghilangnya miofibroblas, komponen lain yang berperan penting dalam proses reversibilitas ini adalah makrofag. Dalam proses fibrosis hepar, makrofag memproduksi berbagai sitokin yang menginduksi terjadinya

perubahan dari qHSC menjadi aHSC dan akhirnya berubah menjadi miofibroblas yang memproduksi banyak ECM.<sup>17</sup> *C-C motif chemokine ligand type 2* (CCL2) yang diproduksi oleh KC, memfasilitasi sel monosit immatur dan disimpan di dalam hati dalam bentuk Ly6C<sup>hi</sup>.<sup>17</sup> Namun dalam keadaan pemulihan, makrofag tersebut diubah menjadi Ly6C<sup>low</sup> yang menghentikan semua produk fibrogenik dan faktor inflamasi lainnya, melainkan mensekresi *matrix metalloproteases* (MMP), seperti MMP-9 dan MMP-12.<sup>17</sup> MMP adalah salah satu enzim mayor dalam degradasi ECM.<sup>3</sup> Saat proses fibrosis berlangsung, ECM terus terakumulasi di dalam organ hati karena terhambatnya aktivitas MMP karena TIMP (*tissue inhibitor metalloproteinase 1*). Bersamaan dengan tingkat TIMP-1 menurun, terjadi peningkatan hepatic koligenase, dan peningkatan degradasi ECM.<sup>19</sup>

### Reversibilitas Sirosis Hepar pada Beberapa Penyakit

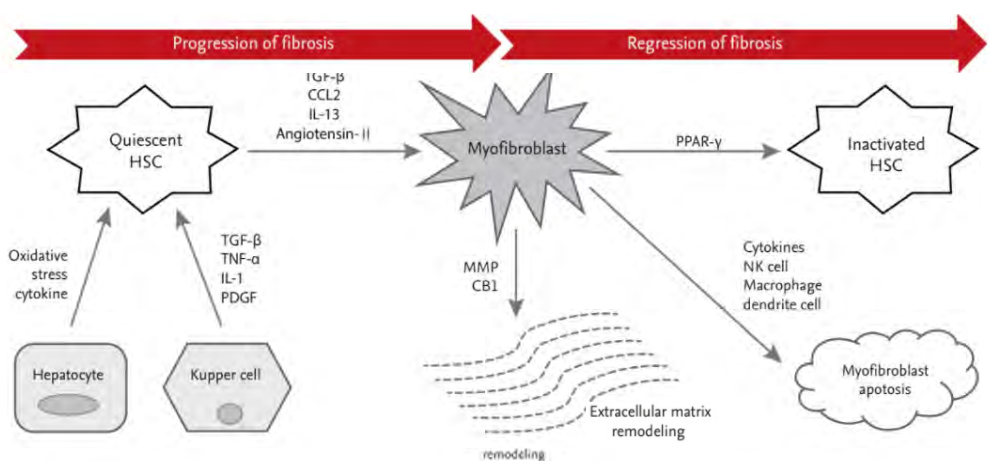
Beberapa studi kasus menunjukkan terjadinya reversibilitas sirosis hepar. Penelitian *non-RCT* (*randomized controlled trial*) oleh Dienstag, *et al*, mendapatkan regresi fibrosis sirosis pada pasien yang diberi *lamivudine* selama 3 tahun; sebanyak 56% mengalami perbaikan, 33% tanpa perubahan, dan 11% mengalami perburukan.<sup>20</sup> Studi Chang, *et al*, mendapatkan adanya regresi fibrosis menurut *Ishak fibrosis score* sebanyak 88% pada penggunaan *entecavir* jangka panjang, dan terjadi perbaikan histologis sebanyak 96%.<sup>21</sup>

Pada hepatitis C, ada kondisi *sustained virologic response* (SVR), yaitu pasien dalam keadaan aviremia menetap selama 24 minggu.<sup>22</sup> SVR ini bisa tercapai pada pasien yang mendapat

terapi IFN, dan akan mengurangi risiko pengembangan sirosis hepatis, dekomposisi hati, dan karsinoma hepatoseluler.<sup>19</sup> Studi selama 5 tahun pada pasien hepatitis C kronis dengan derajat fibrosis 2 atau lebih, menunjukkan adanya penurunan fibrosis pada pasien yang mengalami SVR setelah pemberian IFN.<sup>23</sup>

Pada penyakit hepatitis karena alkohol (*alcoholic fatty liver disease*), studi Verill, *et al*, mendapatkan bahwa penghentian penggunaan alkohol pada jangka 1 bulan setelah terdiagnosis sirosis hepar, sebanyak 72% mampu bertahan hidup selama 7 tahun, sedangkan hanya 44% pada pasien yang tetap melanjutkan konsumsi alkohol.<sup>24</sup>

Hingga saat ini, masih belum ada terapi yang telah disetujui untuk penyakit *non-alcoholic steatosis hepatitis* (NASH); terapi hanya berbasis pengendalian faktor risiko.<sup>19</sup> Penurunan berat badan dan perubahan gaya hidup merupakan strategi awal dalam penanganan NASH.<sup>19</sup> Sebuah studi RCT oleh Promrat, *et al*, mendapatkan bahwa penurunan berat badan sekitar 9,3% dapat menunjukkan perbaikan histologis, namun belum ada perubahan bermakna pada fibrosis.<sup>25</sup> Studi RCT lain oleh Sanyal, *et al*, membandingkan antara obat PPAR- $\gamma$  (*pioglitazone*), vitamin E, dan plasebo. Dari 247 pasien, 84 pasien mendapat vitamin E 800 IU/hari ditambah plasebo, 80 pasien mendapat *pioglitazone* 30 mg/hari ditambah plasebo, dan 83 pasien lainnya mendapat 2 tablet plasebo. Hasilnya, pasien yang mendapat vitamin E memiliki hasil lebih baik dibanding plasebo (43% dan 19%;  $p = 0,001$ ), sedangkan pada *pioglitazone*, hasilnya memang lebih baik, namun tidak terlalu signifikan (34% dan



Gambar 3. Proses fibrosis dan regresi dari fibrosis<sup>19</sup>



19%,  $p = 0,04$ ). Terdapat penurunan nilai AST (aspartat aminotransferase) dan ALT (alanin aminotransferase) pada penggunaan vitamin E dan *pioglitazone* jika dibandingkan dengan plasebo. Kedua obat ini juga berhubungan dengan penurunan steatosis hepatitis, inflamasi lobular juga menurun, namun tidak

ada perbaikan pada jaringan fibrosisnya.<sup>26</sup>

#### SIMPULAN

Sirosis hepatitis hingga saat ini masih dipercaya bersifat tidak reversibel, dan salah satu terapi adalah transplantasi hati. Namun, seiring dengan perkembangan pengetahuan dan

teknologi, patofisiologi proses sirosis hepatitis dapat lebih dipahami. Beberapa penelitian membuktikan terjadi regresi dari proses fibrosis hati. Masih diperlukan pengetahuan dan penelitian lebih luas untuk memastikan apakah sirosis hepatitis bersifat reversibel.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Medicine* 2014;12:145. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y
2. Darmayasa PB, Somayana G. Hubungan antara derajat keparahan sirosis hepatitis dengan kejadian peritonitis bakterial spontan. *E-Jurnal Medika Udayana*.2018;7(9):1-6.
3. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. WJG. 2014;20(23):7312. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
4. Sharma B, John S. Hepatic cirrhosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>
5. Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis -- role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed*. 2002;4:27.
6. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: A review. *Comp Hepatol*. 2002;1:1.
7. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron*. 2012;43:129–34.
8. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7413–20
9. Thieringer F, Maass T, Czochra P, Klopck B, Conrad I, Friebe D, et al. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A. *Gene*. 2008;423(1):23-8.
10. Kirmaz C, Terzioğlu E, Topalak O, Bayrak P, Yılmaz O, Ersoz G, et al. Serum transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in patients with cirrhosis, chronic hepatitis B and chronic hepatitis C [corrected]. *Eur Cytokine Netw*. 2004;15:112-6.
11. Ogawa T, Kawada N, Ikeda K. Effect of natural interferon  $\alpha$  on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *Hepatol Internat*. 2009;3(3):497-503. doi: 10.1007/s12072-009-9129-y
12. Rao HY, Wei L, Wang JH, Fei R, Jiang D, Zhang Q, Chen HS, Cong X. Inhibitory effect of human interferon-beta-1a on activated rat and human hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1777-84. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06264.x>
13. Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, Casini A, Mancini R, Jezequel AM, et al. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1189-99. <https://doi.org/10.1002/hep.510230538>
14. Gieling R, Wallace K, Han Y. Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis. *Am J Physiol - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009;296(6):1324-31.
15. Hang LJ, Zheng WD, Chen YX, Huang YH, Chen ZX, Zhang SJ, et al. Antifibrotic effects of interleukin-10 on experimental hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterol*. 2007;54(79):2092-8. PMID: 18251166
16. Borthwick L, Wynn T, Fisher A. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(7):1049-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.014>
17. Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39:60-3. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.015>
18. Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(24):9448-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109>
19. Jung Y, Yim H. Reversal of liver cirrhosis: Current evidence and expectations. *Korean J Internal Med*. 2017;32(2):213-28. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.268>
20. Dienstag J, Goldin R, Heathcote E, Hann H, Woessner M, Stephenson S, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105-17. Doi: 10.1053/gast.2003.50013
21. Chang T, Liaw Y, Wu S, Schiff E, Han K, Lai C, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93. <https://doi.org/10.1002/hep.23785>
22. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res*. 2014;107:23-30. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.03.012>
23. George S, Bacon B, Brunt E, Mihindukulasuriya K, Hoffmann J, Di Bisceglie A. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2008;49(3):729-38. doi: 10.1002/hep.22694
24. Verrill C, Markham H, Templeton A, Carr N, Sheron N. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction*. 2009;104(5):768-74. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02521.x
25. Promrat K, Kleiner D, Niemeier H, Jackvony E, Kearns M, Wands J, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009;51(1):121-9. DOI: 10.1002/hep.23276