

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirosis Hepar

2.1.1 Definisi Sirosis Hepar

Sirosis Hepar merupakan komplikasi yang sering terjadi dari beberapa penyakit hepar. Inflamasi terus-menerus atau kronis yang akan menyebabkan pembentukan jaringan fibrous. Selain itu juga akan membunuh sel-sel hepar itu sendiri. Akibatnya hepar tidak berfungsi dengan baik bahkan hepar akan mati (Kaner *et al*, 2007).



Gambar 2.1 Hepar yang telah mengalami sirosis

2.1.2 Penyebab Sirosis Hepar

Penyebab dari Sirosis hepar ini bermacam-macam. Infeksi virus Hepatitis C merupakan penyebab paling sering dan terdapat 30 kasus (81,1%). 27 kasus diantaranya terinfeksi hanya virus Hepatitis C saja (73 %) sedangkan sisanya merupakan *double infection* antara virus Hepatitis C dengan virus Hepatitis B (8,1

%). Infeksi virus hepatitis B sendiri hanya ditemukan 1 kasus (2,7 %) dan 6 kasus belum terdapat bukti infeksi HBV maupun HCV. Lima dari enam kasus yang belum jelas ini ditemukan bahwa merupakan sirosis yang disebabkan karena alkohol (13,5 %). Dan satu kasus (2,7 %) merupakan non-B non-C sirosis (T.Iwata *et al*, 2007).

Secara umum, penyebab dari sirosis hepar ini terbagi menjadi 2 yaitu: *Alcoholic liver disease* dan *Non alcoholic fatty liver disease*. Konsumsi alkohol merupakan salah satu faktor penyebab sirosis hepar. Mekanisme seluler dari etanol yang menginduksi *liver failure* ini belum jelas. Konsumsi alkohol akan menyebabkan penggunaan oksigen secara kompetitif oleh sel hepar dengan metabolisme etanol itu sendiri, yang mana menyebabkan sel hepar hypoxia (Hoek dan Pastorino, 2004).

2.1.2.1 *Alcoholic Fatty Liver Disease*

Pada penderita *alcoholic hepatitis* terjadi peningkatan kadar IL-18 yang mana disebabkan penumpukan neutrophil di hepar. Etanol juga mensupresi fungsi dari sel T dan meningkatkan kadar IL-1 dan IL-6. Hasil metabolisme etanol berpotensi berperan besar dalam menimbulkan liver injury. *Acetaldehyde*, *Hydroxyletil* akan mengikat protein dan mengubah fungsi protein intracellular. Selain itu juga akan berperan sebagai neoantigen yang merangsang autoantibodi karena dianggap asing oleh tubuh. Autoantibodi ini dimana sel-sel imun menyerang sel-sel hepar seperti : *liver membran antigen*, *liver-specific protein*, CYP450 (Thiele, Freeman, dan Klassen, 2004).

Selain dari konsumsi alkohol, *alcoholic liver disease* ini juga akan diinduksi dan dipercepat progresi penyakitnya oleh beberapa faktor. Usia, gender, etnis,

infeksi HCV, infeksi HBV, *hepatocellular carcinoma*, obat-obatan, dan gaya hidup merupakan faktor-faktor yang menginduksi dan mempercepat progresi dari *alcoholic liver disease* (Kuo dan Grace, 2009).

2.1.2.2 Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Insulin resistance merepresentasikan sebagai faktor resiko paling penting pada *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Karena *insulin resistance* merupakan tanda utama terjadinya gangguan metabolisme dimana sangat berhubungan dengan NAFLD. *Hepatic steatosis* merupakan manifestasi paling simpel pada NAFLD. Sindrom metabolik yang terjadi diantaranya : *Hypertriglyceridemia*, hipertensi, peningkatan kadar gula darah puasa, dan rendahnya kolesterol HDL. Terjadinya NAFLD yang berhubungan dengan sindrom metabolik berkisar 18-67% tergantung dari berat badan (Hamaguchi *et al*, 2005).

Obesitas juga memiliki hubungan erat dengan NAFLD dimana prevalensinya berkisar dari 30-100% (Parekh dan Anania, 2007). Diabetes tipe-2 juga menjadi faktor resiko yang besar dimana prevalensinya berkisar dari 10-75%. *Hyperlipidemia* juga berkaitan erat dengan NAFLD dengan prevalensi berkisar 20-90%. Selain dari sindrom metabolik, juga terdapat faktor-faktor yang turut menginduksi terjadinya *liver injury* seperti: obat-obatan, nutrisi, gender, dan infeksi HBV dan HCV (Gholam *et al*, 2007).

Non-alcoholic fatty-liver disease merupakan penyakit hepar kronis paling umum terjadi di dunia (Torres, 2008). Penyakit hepar ini sangat berhubungan dengan sindrom metabolik dan obesitas (Wong *et al*, 2006) dan mungkin proses berlanjut pada sirosis dan *hepatocellular carcinoma*. Prognosis pasien

tergantung pada tingkat keparahan perubahan secara histologis. Meskipun tetap ada kemungkinan untuk terjadi komplikasi hepar (Ekstedt *et al*, 2006).

2.1.3 Terapi Pengobatan Sirosis Hepar

Terapi definitif dari *end-stage liver disease*/sirosis hepar adalah transplantasi hepar. Pada tahun 2006, 6650 transplantasi hepar telah dilakukan di United States, yang mana merupakan peningkatan yang luar biasa sejak 1988. Perkembangan dari teknik operasi, *pre-operative*, *post-operative*, *immunosuppressant*, antibiotik, serta preservasi organ merupakan faktor penting dalam perkembangan transplantasi (Castaldo *et al*, 2009).

Hingga saat ini, transplantasi hepar masih menjadi terapi terbaik dari *end-stage* dari penyakit hepar. Transplantasi hepar memiliki dampak yang mendalam bagi perawatan penderita stadium akhir dari penyakit hepar. Dengan adanya transplantasi, penderita dimungkinkan untuk memiliki kesempatan hidup yang lebih lama. (Doyle *et al*, 2010).

Meskipun metode transplantasi adalah metode terbaik dalam mengobati *end stage* dari penyakit hepar, akan tetapi angka kematian post-operasi transplantasi masih cukup tinggi. Berdasarkan penelitian dari American Medical Association, secara umum semakin tua umur penderita, maka semakin tinggi resiko kematian setelah transplantasi walaupun berdasarkan data adanya perbedaan umur tidak terlalu berpengaruh signifikan terhadap angka kematian (Lipshutz *et al*, 2007). Sebanyak 25% kematian pada tahun pertama pasca transplantasi disebabkan karena serangan jantung, infeksi, dan sepsis (Lopez dan Martin, 2006).

Faktor biologis dan fisiologis sangat berpengaruh dalam menentukan tingkat keberhasilan dan ketahanan pasca transplantasi hepar. Kondisi kronis seperti penyakit kardiovaskuler merupakan faktor resiko utama penyebab kematian pada pasien yang menjalani transplantasi hepar. Tingkat kematian pasien transplantasi hepar dengan penyakit kardiovaskuler masih tinggi sekitar 50%. Sehingga, *pre-screening* dan *monitoring* pasca transplantasi sangatlah penting untuk menentukan keberhasilan transplantasi (Lipshutz *et al*, 2007).

Penggunaan transplantasi hepar memang telah lama dilakukan. Akan tetapi, ketidakberhasilan dalam hal ini masih tinggi, lebih dari 30% transplantasi yang dilakukan (Bussutil dan Tannaka, 2003). Adanya komplikasi yang muncul setelah transplantasi seperti hepar tidak berfungsi, *delayed function*, dan lain sebagainya. Beberapa komplikasi ini akan memperburuk keadaan penderita dan memungkinkan terjadinya kematian (Doyle *et al*, 2010)

2.2 Stem Cells

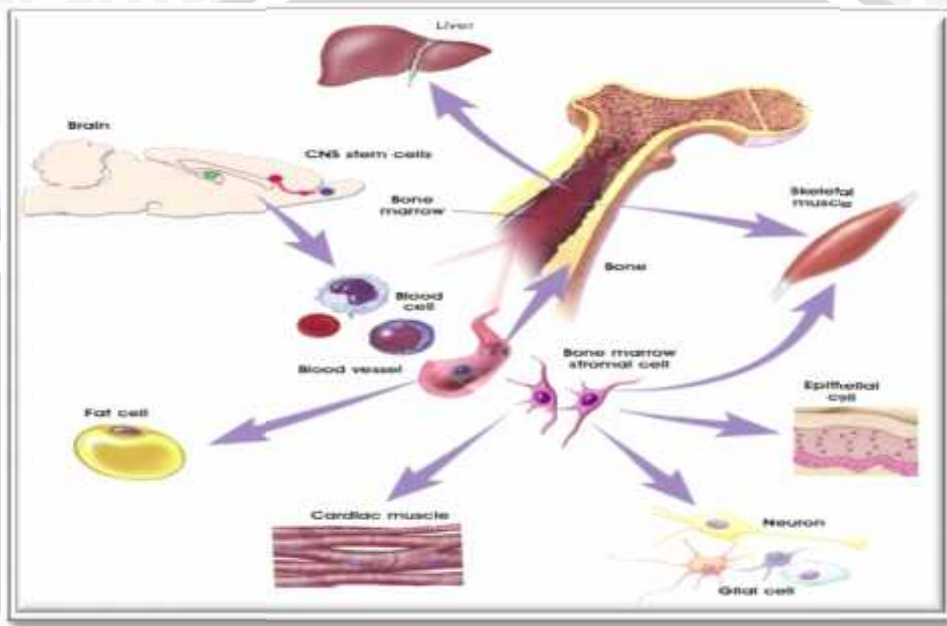
2.2.1 Multipotent Stem Cells

Multipotent Stem Cell dikarakteristikan identik dan berkembang terus menerus. Yang mana bisa didapatkan secara tidak langsung diekstrak dari beberapa organ dari manusia maupun tikus. Seperti otot skeletal, sumsum tulang, kulit, pankreas, lemak, placenta, umbilical cord, dan organ lainnya (Corselli *et al*, 2010).

2.2.2 Hematopoietic Stem Cells

Setiap harinya, manusia memproduksi milyaran sel darah putih, sel darah merah, dan platelet untuk menjaga keseimbangan tubuh. Produksi sel-sel darah

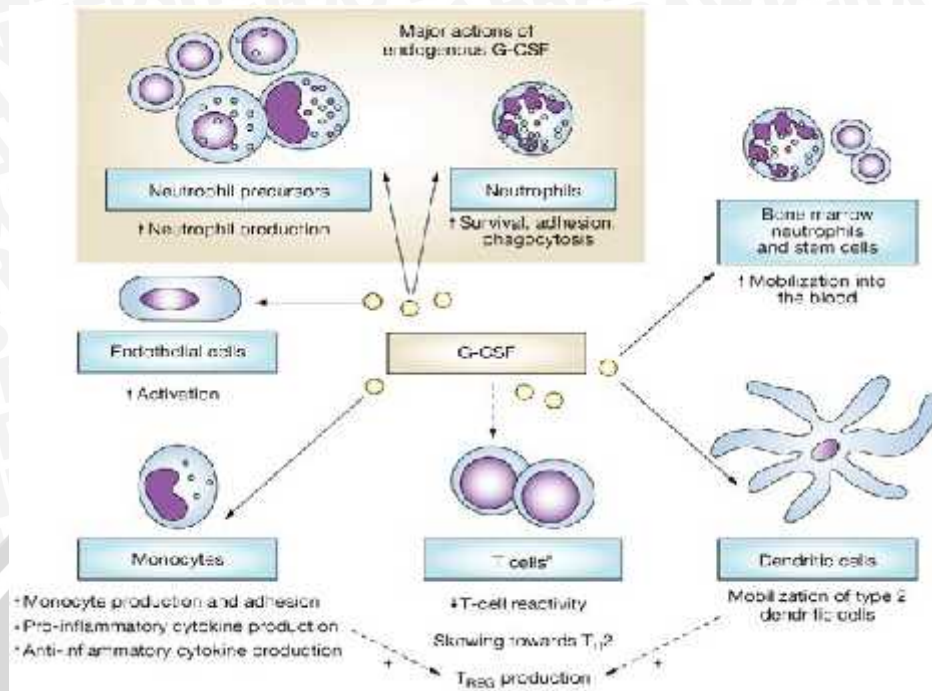
ini dibutuhkan untuk mengganti sel-sel yang telah mati atau hilang karena adanya infeksi, perdarahan, ataupun penyakit lainnya. Proses alamiah ini disebut sebagai proses hematopoiesis. Semua sel-sel darah yang matur merupakan turunan dari *hematopoietic stem cells* (HSCs) dan progenitor yang banyak terdapat pada *bone marrow* (Smith, 2003).



Gambar 2.2 Hematopoietic stem cells

2.2.3 Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)

Selain menginduksi proliferasi, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) menginduksi mobilisasi dari Hematopoietic stem cells (HSCs) dan myeloid progenitor dari bone marrow ke sistem sirkulasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa G-CSF penting untuk melepas HSCs dan myeloid progenitor dari bone marrow dengan mengurangi ekspresi reseptor CXCR4 pada HSCs progenitor yang mana memiliki ligan Stromal Cell-Derived factor-1 (SDF-1) pada bone marrow (Christoper dan Link, 2007, Dar *et al*, 2006; Gieyring, 2007; Kim *et al*, 2006; Watt dan Frode, 2008).



Gambar 2.3 Skema fungsi *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF)

2.2.4 Regenerasi Sel Hepar

Pembentukan sel hepar dari HSCs meliputi transdiferensiasi dan penggabungan antara sel hepar dan HSCs. Transdiferensiasi dihipotesiskan merupakan proses diferensiasi secara simultan dari proses transkripsi gen. Dengan adanya diferensiasi gen-gen dari HSCs, maka fenotip dari HSCs akan berubah menjadi sel hepar. Sementara mekanisme fusi sel terjadi ketika sel hepar patologis bergabung dengan HSCs. Terjadi *downregulating* pada HSCs dan *upregulating* pada hepatocyte. *Reprogramming* tidak terjadi pada sel-sel HSCs, sehingga tidak ada perubahan fenotip. Adanya *reprogramming* pada gen-gen sel hepatosit diharapkan akan memunculkan fenotip normal hepar kembali (Abu-Zinadah dan Husein, 2011).

2.3 Beta 1,3D-Glucan

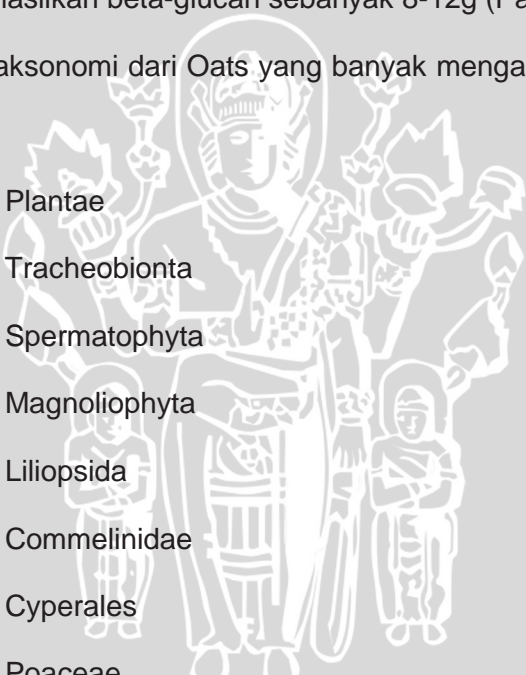
2.3.1 Sumber Beta 1,3D-Glucan

Berdasarkan studi yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa beta-glucan berperan dalam menginduksi hematopoiesis dengan meningkatkan kadar G-CSF di serum secara signifikan. Beta-glucan juga telah teridentifikasi bahwa juga meningkatkan mobilisasi HSCs dari *bone marrow* (Franzke, 2006)

2.3.3 Kandungan Beta 1,3D-Glucan di Oats

Oats (*Avena sativa L.*) juga mengandung beta 1,3D-Glucan yang mana sangat berperan dalam menginduksi dan mobilisasi dari *hematopoietic stem cells* (HSCs) dari *bone marrow*. Kandungan beta-glucan pada oats (*Avena sativa L.*) diperkirakan antara 8-12% dari *dry weight*. Sehingga, diperlukan ekstrak dari 100g oats untuk menghasilkan beta-glucan sebanyak 8-12g (Palmer, 2006).

Berikut adalah Taksonomi dari Oats yang banyak mengandung Beta 1,3D-Glucan:



Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Commelinidae
Order	: Cyperales
Famili	: Poaceae
Genus	: Avena
Species	: Avena sativa