

TRANSPLANTASI HEPATOSIT: TERAPI POTENSIAL YANG MENJANJIKAN UNTUK SIROSIS HEPATIK

oleh:

Siufui Hendrawan,^{1,2} Angela Fuzairi,¹ Marcella E. Rumawas,^{1,3} Hans U. Baer^{1,4}

ABSTRACT

Hepatocyte transplantation : a promising potential therapy for liver cirrhosis

Cirrhosis hepatic is recognized as one of the leading cause of deaths. This end stage liver disease, not only causes morbidity and mortality, but also brings big economic loss. In cirrhosis, due to hepatocyte death, liver tissue will be replace by fibrosis and loss its function. Once enter this stage, liver damage cannot be reversed even though the causes have been eliminated.. Standard therapy for cirrhosis until now can only delay progression and reduce complication. In other hand, liver transplant offers a definitive therapy for this disease, but this treatment has major challenges such as shortage of organs, the high cost, technical difficulties of procedure and the intensive post-operative care. After many years of research, liver cells transplant has been suggested as an alternative definitive therapy for liver failure. Potential advantages of hepatocyte transplant include a simpler, safer, and less costly procedure compare to liver transplantation.

Key words: liver cirrhosis, liver transplantation, hepatocyte transplantation

ABSTRAK

Transplantasi hepatosit: terapi potensial yang menjanjikan untuk sirosis hepatic

Sirosis hati merupakan salah satu penyebab utama kematian. Penyakit hati stadium akhir ini, tidak hanya menyebabkan kesakitan dan kematian, tetapi juga membawa kerugian ekonomi yang cukup besar. Pada sirosis, akibat kematian hepatosit, jaringan hati akan digantikan oleh jaringan fibrosis serta kehilangan fungsinya. Sekali memasuki tahap ini, kerusakan jaringan hati tidak dapat dipulihkan kembali sekalipun penyebabnya berhasil diatasi. Terapi standar untuk sirosis sampai sekarang hanya dapat menunda perkembangan penyakit dan mengurangi komplikasi. Di sisi lain, transplantasi organ hati menawarkan terapi yang definitif untuk penyakit ini. Akan tetapi, prosedur ini memiliki banyak tantangan, seperti kurangnya jumlah organ donor, biaya perawatan yang tinggi, serta kesulitan teknis dan perawatan intensif pasca operasi. Setelah melalui penelitian bertahun-tahun, sekarang ini transplantasi sel hati telah diusulkan sebagai terapi alternatif untuk kasus gagal hati. Keuntungan transplantasi hepatosit ini mencakup prosedur yang sederhana, aman, dan lebih murah dibandingkan dengan transplantasi organ hati.

Kata-kata kunci: sirosis hati, transplantasi organ hati, transplantasi hepatosit

PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan penyakit hati kronis yang ditandai dengan penggantian jaringan hati oleh jaringan fibrosis. Fibrosis merupakan jaringan parut dan nodul (benjolan) regeneratif, yang terjadi sebagai hasil dari proses stimulasi regenerasi jaringan yang rusak dan menyebabkan hilangnya fungsi hati.¹ Hati yang sehat, memiliki kemampuan untuk meregenerasi sebagian besar selnya yang rusak. Namun, dalam sirosis stadium akhir, jaringan hati tidak dapat lagi menggantikan sel-selnya yang rusak.² Penyakit sirosis hati ini terutama disebabkan oleh konsumsi alkohol yang berlebihan, hepatitis B, dan C, serta perlemakan hati (*fatty liver*).^{1,3}

Di Amerika Serikat dan Eropa, penyebab paling umum dari sirosis hati adalah konsumsi alkohol yang berlebihan serta infeksi kronis oleh virus hepatitis C. Satu dari setiap lima orang dengan hepatitis C kronis mengalami sirosis setelah 20 tahun. Di Asia, endemik virus hepatitis (B dan C) merupakan penyebab paling umum sirosis hati, sehingga menyebabkan banyak

kematian.⁴ Sirosis juga merupakan salah satu penyebab utama kematian di berbagai negara lain.⁵ Pada tahun 2001, sekitar 27.000 orang meninggal karena sirosis di Amerika Serikat.⁶ Sementara itu, di Eropa terdapat sekitar 86.000 kematian dikaitkan dengan sirosis pada tahun 2002.⁷ Di Indonesia, jumlah pasien dengan hepatitis B dan C mencapai 30 juta orang, dimana setengah dari jumlah tersebut beresiko terkena hepatitis kronis. Apabila tidak diobati, 10 persen dari pengidap hepatitis kronis tersebut beresiko mengalami fibrosis hati.⁸

Berdasarkan data yang dikumpulkan Everhart dan timnya mengenai dampak ekonomi terhadap penyakit hati di Amerika Serikat pada tahun 1985, total biaya langsung (rawat inap, jasa profesional, dan obat) penyakit hati diperkirakan sebesar 1,5 miliar dolar sedangkan biaya tidak langsung 2,4 miliar dolar. Data ini, meskipun bukan merupakan data yang baru dan belum mencakup dampak perkembangan teknologi pengobatan seperti transplantasi hati, namun cukup memberi gambaran kerugian

¹ dr. Siufui Hendrawan, M.Biomed; Angela Fuzairi, M.Biomed; dr. Marcella E. Rumawas, MS, PhD ; Prof. Hans U. Baer, MD
Tarumanagara Human Cell Technology Laboratory,
Universitas Tarumanagara,
Jakarta, Indonesia

² dr. Siufui Hendrawan , M.Biomed. Bagian Biokimia dan Biokimia Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

³ dr. Marcella E. Rumawas, MS, PhD. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Keluarga, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia.

⁴ Prof. Hans U. Baer, MD.
Baermed, Centre of Abdominal Surgery,
Zurich, Switzerland
Correspondence to:
dr. Siufui Hendrawan,
M. Biomed.
Tarumanagara Human Cell Technology Laboratory,
Universitas Tarumanagara.
Jl.Letjen S. Parman no. 1,
Jakarta 11440

ekonomi yang ditimbulkan dari sirosis hati. Sebuah data lain, yang menunjukkan kerugian ekonomi akibat penyakit dan kecacatan yang terkait dengan sirosis, menyatakan bahwa biaya tidak langsung dari penyakit hati terutama dikarenakan penyakit hati cenderung mempengaruhi orang-orang dalam masa produktif hidupnya.⁹

Berbagai terapi standar, termasuk terapi yang ditujukan untuk mengobati penyebab spesifik sirosis ataupun terapi terhadap komplikasi yang ditimbulkan, telah diterapkan pada penyakit ini. Namun, terapi tersebut hanya mampu menunda perkembangan penyakit atau mengurangi komplikasi secara sementara.¹⁰ Dalam kasus-kasus tingkat lanjut, pasien mungkin akan memerlukan transplantasi hati.¹¹ Meskipun transplantasi hati, baik keseluruhan organ ataupun sebagian organ, telah sangat berhasil dalam mengobati gagal hati kronis, teknik ini tetap rumit, mahal, serta dikaitkan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sementara persediaan organ donor dari kadaver tetap konstan selama satu dekade, sebaliknya permintaan transplantasi organ hati semakin meningkat, jauh melampaui ketersediaan organ kadaver yang ada. Meskipun penggunaan donor organ dari orang hidup yang dewasa mungkin dapat meredakan masalah kekurangan organ sampai batas tertentu, prosedur ini bukan berarti tanpa resiko, baik terhadap donor maupun resipiennya.¹²

Baru-baru ini, transplantasi hepatosit telah diakui sebagai terapi yang menjanjikan untuk penyakit hati.¹³ Transplantasi sel ini berpotensi untuk mengatasi kekurangan organ donor karena menggunakan hanya sebagian kecil jaringan hati dari do-

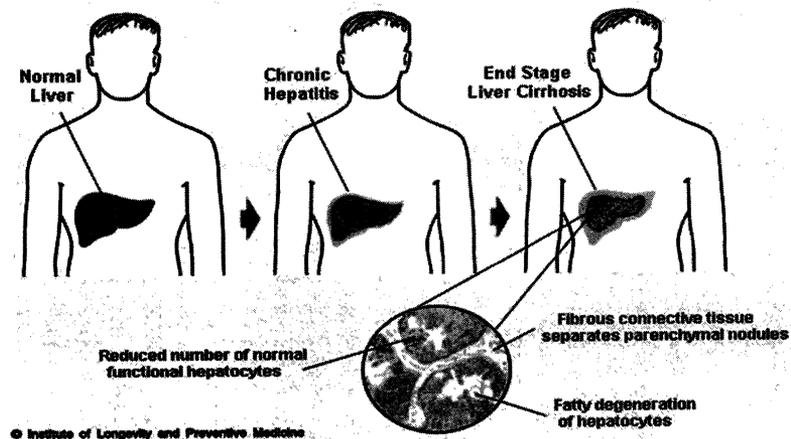
nor, yang dikultur secara *in vitro* untuk menghasilkan persediaan sel yang banyak. Akibatnya, risiko dan biaya yang terkait dengan prosedur pembedahan dan rumah sakit akan turut berkurang.¹⁴

Harapan dari teknik transplantasi hepatosit adalah untuk menjembatani masa tunggu pasien dalam mendapatkan transplantasi hati karena teknik ini ditujukan untuk mempertahankan dan memperbaiki kondisi fisik pasien. Selain itu, pasien yang tidak memiliki kesempatan untuk menjalani transplantasi hati, secara klinis akan mendapatkan manfaat dari prosedur transplantasi hepatosit ini, yaitu setidaknya dapat memperbaiki kualitas hidup pasien.

PERKEMBANGAN DAN PENGELOLAAN SIROSIS

Sirosis dapat didefinisikan secara histologis sebagai proses jaringan hati yang difus, yang ditandai oleh adanya fibrosis dan konversi dari gambaran hati yang normal menjadi struktur nodul yang abnormal (Gambar: 1). Perkembangan dari cederanya jaringan hati menjadi sirosis dapat berlangsung selama berminggu-minggu hingga bertahun-tahun.¹⁵ Sirosis memiliki berbagai manifestasi klinis dan komplikasi, yang diantaranya dapat mengancam kehidupan.¹⁶

Namun demikian, selama bertahun-tahun sirosis dapat berlangsung tanpa gejala. Seringkali, gejala pertama yang muncul tidak spesifik, seperti kelelahan umum, anoreksia, *malaise*, serta penurunan berat badan. Tabel 1 menunjukkan gejala yang lebih komprehensif dan tanda-tanda yang sering ditemukan pada pasien sirosis bersamaan dengan penyebab potensialnya.¹



Gambar 1. Perkembangan sirosis hati (ILPM).¹⁷

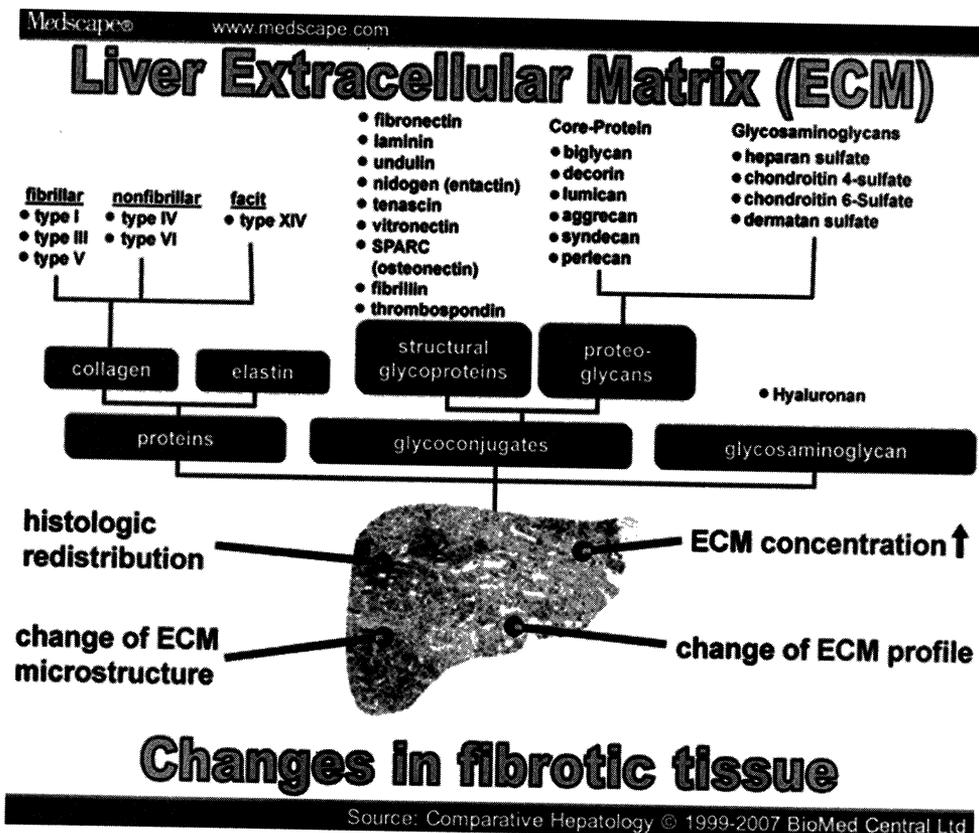
Tabel 1. Gejala dan tanda-tanda umum karena komplikasi cirrhosis.¹⁸

Gejala atau tanda	penyebab
Perut buncit	<i>Ascites</i>
Ketidaknyamanan perut disertai dengan demam atau ensefalopati hepatik (jarang terjadi peritoneal)	Infeksi peritonium akibat bakteri
Clubbing	Sindrom hepatopulmoner
Kebingungan, lesu	Ensefalopati hepatik
Dispnea, hipoksia	Sindrom Hepatopulmoner
Kelelahan, pucat	Anemia karena perdarahan, hipersple-nisme, gizi buruk dengan de ₂ isiensi folat (atau besi atau vitamin B12), penyakit kronis, atau efek alkohol (seperti supresi sumsum tulang)
Kelebihan cairan, oliguria, gejala gagal ginjal	Sindrom Hepatorenal
Fraktur akibat kerapuhan tulang	Osteoporosis
Penyakit kuning	Kolestasis
<i>Petechiae, purpura</i> , perdarahan	- Thrombositopenia dari splenomegali karena hipertensi portal (efek langsung alkohol pada sumsum tulang)
	- Koagulopati karena gangguan fungsi sintesis hati, kekurangan vitamin K, atau karena keduanya
<i>Pruritus, xanthelasmas</i>	Kolestasis
Perdarahan rektal	Varises rektal
Splenomegali	Hipertensi portal
<i>Steatorrhea</i>	Kegagalan absorpsi lemak
Perdarahan gastrointestinal bagian atas	Varises esofagus, <i>Portal hypertensive gastropathy</i>

Patogenesis sirosis dimulai dari pembentukan fibrosis. Fibrosis ditandai dengan oleh tiga kondisi. Pertama, adanya peningkatan yang berkali lipat dari jumlah matriks ekstraseluler, matriks ini terdiri dari kolagen, struktur glikoprotein, proteoglikan sulfat, dan hialuronat. Kedua, terjadinya redistribusi histologis oleh adanya deposisi matriks pada subendotelial ruang perisinusoid (ruang antara hepatosit dan sinusoid pada hati) sehingga menyebabkan pembentukan membran basal subendotelial yang tidak sempurna yang akan membentuk hambatan difusi tambahan antara hepatosit dan sinusoida hati (kapilarisasi dari sinusoid). Ketiga, sirosis

ditandai oleh perubahan struktur mikro kolagen (derajat hidroksilasi dari prolin dan lisin), glikoprotein (variasi struktur karbohidrat) dan proteoglikan (perubahan tingkat sulfatisasi pada rantai samping glikosaminoglikan) (Gambar: 2).¹⁹

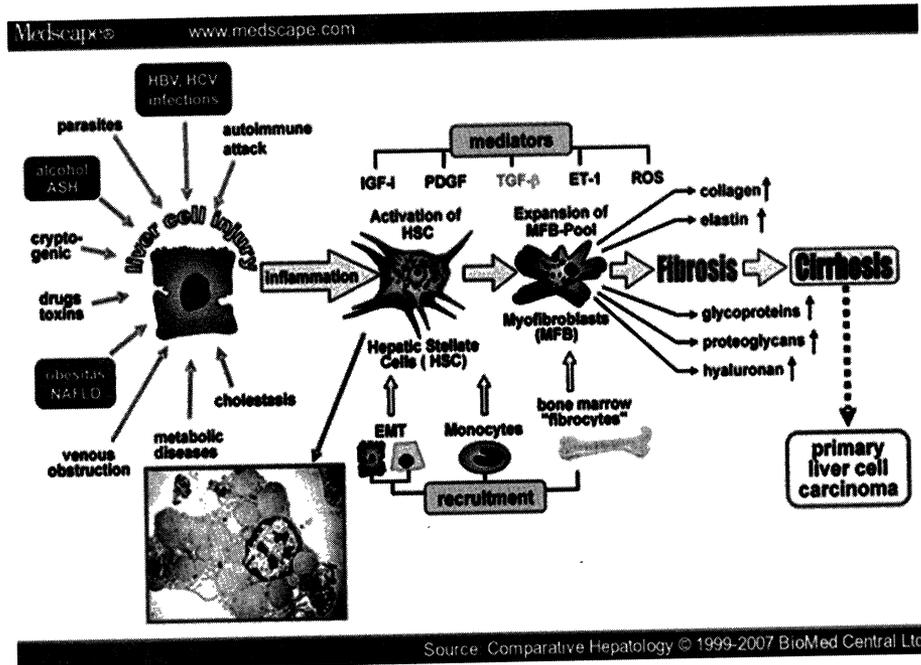
Peningkatan jumlah matriks ekstraseluler pada parenkim hati bukanlah proses yang pasif, di mana nekrosis dan apoptosis yang terjadi pada sel hati akan merusak parenkim hati serta mengakibatkan kondensasi dari septa jaringan ikat yang telah ada sebelumnya. Sebaliknya, proses fibrosis adalah proses biosintesis aktif, yang dihubungkan dengan produksi matriks.¹⁹



Gambar 2. Elemen matrik dan perubahan fibrosis. Komponen utama dari jaringan matriks ekstraseluler (penghubung) pada hati dan empat perubahan yang paling penting dalam matriks fibrosis. Sumber : (Gressner).¹⁹

Prinsip “kanonik” pada fibrogenesis dimulai dengan nekrosis atau apoptosis hepatosit dan aktivasi *hepatic stellate cells* yang dikaitkan dengan peradangan, sel *stellate* ini akan mengalami transdiferensiasi menjadi

myofibroblas sehingga mendorong peningkatan ekspresi dan sekresi matriks ekstraseluler, serta deposisi matriks. Pra-kondisi inilah yang selanjutnya mengarah ke sirosis hati (Gambar: 3).¹⁹



Gambar 3. Patogenesis fibrogenesis pada sirosis

Singkatan: ASH - *alcoholic steatohepatitis*; NAFLD - *non-alcoholic fatty liver disease*.

Inset menunjukkan mikrogram elektron pada HSC dengan tetesan lipid yang sangat banyak masuk ke dalam nukleus.

Sumber : (Gressner) .¹⁹

Tingkat keparahan sirosis biasanya diklasifikasikan dengan *Child-Pugh score* (Tabel: 2). Skor ini menggolongkan pasien menjadi kelas A, B,

atau C berdasarkan tingkat bilirubin dan albumin, serta keberadaan dan beratnya asites dan ensefalopati.

Tabel 2. klasifikasi child pada pasien sirosis hati dalam hal cadangan fungsi hati

	Anak A	Anak B	Anak C
Tingkat keparahan	ringan	sedang	berat
Serum Bilirubin (mu.mol/dl)	< 35	35 -50	> 50
Serum Albumin (gr/dl)	>35	30 - 35	< 30
Ascites	-	Mudah dikontrol	Sulit dikontrol
Ensefalopati	-	ringan	berat
Nutrisi	sempurna	baik	kurang

Interpretasi: Anak A: harapan hidup: 15 sampai 20 tahun dan mortalitas saat pembedahan: 10%; Anak B: dinyatakan untuk evaluasi transplantasi hati dan mortalitas saat pembedahan: 30%; Anak C: harapan hidup : 1 sampai 3 tahun dan mortalitas saat pembedahan: 82%.²⁰

Terapi spesifik, seperti interferon dan obat antivirus lainnya untuk hepatitis B dan C, mungkin dapat digunakan untuk mencegah dan memperlambat perkembangan ke arah sirosis. Akan tetapi, terapi spesifik ini menjadi tidak efektif saat penyakit hati kronis telah berkembang menjadi sirosis. Setelah terjadi sirosis, pengobatan akan ditujukan untuk mencegah dan mengobati komplikasi yang ada. Pendarahan varises, ascites, dan ensefalopati hati adalah salah satu komplikasi paling serius dari sirosis.¹⁵ Kerusakan hati pada sirosis bersifat ireversibel, sehingga semua pengobatan yang diuraikan di atas hanya bisa menunda perkembangan lebih lanjut dan komplikasi yang timbul dari penyakit ini. Pada tingkat lanjut, pasien tidak lagi berespon terhadap terapi di atas, sehingga pengobatan mereka akan bergantung pada transplantasi organ hati.²¹

TRANSPLANTASI ORGAN HATI

Transplantasi hati adalah prosedur yang melibatkan penggantian sebagian atau seluruh hati yang sirosis dengan hati donor yang sehat. Transplantasi hati direkomendasikan untuk kasus gagal hati total. Transplantasi hati parsial, di mana hanya sebagian hati donor yang dicangkokkan ke dalam tubuh resipien, dapat dilakukan pada kasus di mana hanya sebagian dari jaringan hati yang rusak. Dalam beberapa kondisi, transplantasi hati parsial disarankan sebagai bantuan sementara sampai didapatkan hati yang cocok.²²

Penelitian pertama tentang teknik transplantasi hati dilakukan pada anjing oleh Thomas Starzl sebelum tahun 1960-an di Chicago dan Boston. Starzl melakukan transplantasi hati pertama kali pada manusia pada tahun 1963 di Denver, tetapi transplantasi hati ini baru berhasil pada tahun 1967.²³ Pada tahun 1970, ketika sebagian besar immunosupre-

san berbahan dasar steroid dan azathioprine, tingkat kelangsungan hidup hanya berkisar sekitar 15% selama satu tahun. Oleh karena itu, transplantasi hati belum menjadi realita secara klinis sampai ditemukannya siklosporin pada awal tahun 1980, yang dapat mengurangi tingkat penolakan sistem imun tubuh terhadap organ transplant. Pada tahun 1983, *US National Institutes of Health* menyetujui transplantasi hati sebagai terapi definitif untuk penyakit hati stadium akhir.²³

Antara 1982 sampai 1999, terdapat sekitar 100 hingga 4.500 prosedur, yang terdiri dari kombinasi antara kemajuan dalam mengatasi tingkat penolakan sertadan teknik pembedahan, telah dilakukan. Pada tahun 2010, ada sekitar 100 ribu pasien berada dalam daftar tunggu transplantasi organ hati, tetapi hanya 11 ribu yang telah menerima transplantasi.²⁴ Kendala utama dalam memenuhi permintaan transplantasi hati adalah ketersediaan organ (kadaver) yang didonasikan. Meskipun ketersediaan organ untuk transplantasi hati telah meningkat, jumlah pasien dalam daftar tunggu dan jumlah pasien yang meninggal sementara masih dalam daftar tunggu semakin bertambah setiap tahun dengan tingkat yang tidak sebanding dengan ketersediaan organ.²³ Selain itu, biaya transplantasi organ secara keseluruhan juga sangat tinggi.

Meskipun perkembangan besar telah dicapai dalam mengatasi penolakan organ transplant, kesulitan masih tetap ada, seperti adanya peningkatan risiko terjadinya efek samping (termasuk infeksi dan pembentukan tumor baru) yang terkait dengan penggunaan immunosupresan jangka panjang. Adanya keterbatasan transplantasi organ ini pulalah yang telah mendorong investigasi ke arah transplantasi sel selektif.¹⁴

TRANSPLANTASI HEPATOSIT

Penelitian selama lebih dari tiga

dekade pada hewan coba serta berbagai uji klinis telah membawa dunia medis ke masa dimana transplantasi hepatosit dapat diterima untuk pengobatan gagal hati kronis. Banyak peneliti telah mengevaluasi dan menyatakan bahwa transplantasi sel hati merupakan alternatif yang lebih tidak invasif jika dibandingkan dengan transplantasi organ secara keseluruhan atau dapat pula merupakan "jembatan" sambil menunggu ketersediaan hati donor.¹²

Transplantasi hepatosit adalah prosedur yang sangat menjanjikan untuk pengobatan sirosis. Berbeda dengan organ hati utuh, prosedur ini menguntungkan, karena dapat menggunakan hanya sebagian dari segmen hati untuk dikembangkan secara *in vitro*.²⁵ Hepatosit juga dapat diawetkan agar kelak dapat segera tersedia jika diperlukan dalam keadaan darurat. Selain itu, transplantasi hepatosit ini mempunyai risiko metabolik dari penolakan yang lebih minimal karena hati resipien tetap utuh. Prosedur ini juga hanya memerlukan rawat inap yang sebentar atau tidak sama sekali.¹²

Beberapa waktu lalu, berbagai pendekatan telah digunakan untuk transplantasi sel hati.¹⁴ Hepatosit dewasa biasanya diperoleh dengan cara perfusi pada jaringan hati kadaver yang tidak memenuhi kualifikasi untuk transplantasi organ. Hepatosit juga dapat diisolasi dari potongan segmen hati seorang pasien, dalam hal ini donor dan resipien adalah orang yang sama sehingga terapi dengan imunosupresan tidak diperlukan.¹² Setelah hepatosit diisolasi dan dipersiapkan di laboratorium, suspensi hepatosit dapat disuntikkan ke berbagai organ atau struktur, seperti hati, limpa, timus, paru-paru, di bawah kapsul ginjal, atau rongga peritonium. Studi oleh Holzman dan timnya menunjukkan bahwa transplantasi hepatosit akan mendapatkan akses ke sistem pembuluh darah resipien dan secara me-

tabolik tetap aktif dalam jangka waktu yang lama.²⁶

Benedetti, dkk. menunjukkan bahwa hepatosit yang ditanam pada intraperitoneal atau pada jaringan limfe hewan uji, yang diinduksi gagal hati kronis, mengalami peningkatan harapan hidup secara signifikan jika dibandingkan dengan hewan uji yang tidak diberikan transplantasi (kontrol). Mereka menemukan bahwa semua hewan yang digunakan sebagai kontrol meninggal dalam waktu 48 jam setelah 90% hepatektomi. Sebaliknya, angka kematian menurun secara signifikan pada tikus yang ditransplantasikan dengan hepatosit ke parenkim limfe pada 1-3 hari sebelum dilakukan 90% subtotal hepatektomi.²⁷

Uji klinis yang dilaporkan pertama kali mengenai transplantasi hepatosit pada kasus gagal hati dilakukan oleh Mito dan kawan-kawan.²⁸ Dalam penelitian ini, hepatosit autolog (yang berasal dari pasien sendiri) ditransplantasikan ke sepuluh pasien dengan kasus sirosis hati atau hepatitis kronis. Hepatosit diisolasi dari potongan lateral lobus hati dan disuntikkan lewat jalur intrasplenic. Keberadaan implan hepatosit ini kemudian dikonfirmasi melalui pencitraan radioisotop pada tempat dimana hepatosit diinjeksikan dan ditemukan berhasil pada 8 pasien. Akan tetapi, hanya satu pasien yang implan hepatositnya mampu bertahan selama lebih dari 10 bulan.²⁸

Terbatasnya jumlah sel yang diimplan tetap menjadi masalah di semua prosedur yang didasarkan pada injeksi sel pada parenkim organ. Injeksi suspensi sel intraportal juga membawa risiko oklusi vaskular, hipertensi portal, embolisme paru, dan nekrosis organ.²⁷ Ada banyak faktor penting yang harus diikutsertakan dalam pengembangan implantasi hepatosit. Pertama, hepatosit adalah *anchorage-dependent cells*, sehingga memerlukan matriks ekstraseluler yang tidak larut untuk bertahan hidup,

melakukan reorganisasi, proliferasi, dan fungsinya. Kedua, hepatosit memiliki tingkat metabolisme yang sangat tinggi dan membutuhkan akses yang cepat akan ketersediaan oksigen dan nutrisi. Ketiga, hepatosit memiliki kapasitas regenerasi yang luar biasa dengan stimulasi hepatotropik *in vivo*.¹⁴ Berdasarkan karakteristik ini, para ilmuwan telah menyelidiki transplantasi hepatosit, termasuk pendekatan baru menggunakan matriks (*scaffolds*) polimer sintetik, yang mengandung banyak pori, dan bersifat *bio-degradable*, untuk pengobatan stadium tahap akhir penyakit hati. Matriks ini berperan sebagai *template* untuk menuntun organisasi dan pertumbuhan sel hati. Struktur mikroporosnya memungkinkan difusi oksigen dan nutrisi serta pembuangan sisa metabolik dari sel-sel implan. Struktur ini juga menyediakan ruang bagi reorganisasi hepatosit dan neovascularisasi dari jaringan sekitarnya. Setelah konstruksi sel-polimer ditanam dalam tubuh resipien, matriks polimer tersebut akan diserap dan meninggalkan hanya jaringan hati baru yang alami.¹⁴

Eksperimen awal yang mempelajari tentang transplantasi hepatosit menggunakan matriks tiga dimensi yang berpori banyak (*highly porous three dimensional scaffolds*) pada hewan coba tikus, yang digunakan baik sebagai donor maupun resipien. Penelitian menunjukkan bahwa hepatosit dapat menempel dan bertahan hidup pada matriks dalam kondisi kultur sel *in vitro*, juga mampu mensintesis albumin *in vivo*, serta membentuk struktur histologis pada matriks polimer ini.²⁹⁻³⁰ Hasil ini menunjukkan kepada kita bahwa transplantasi hepatosit dengan matriks tiga dimensi memiliki potensi yang besar, matriks ini tidak hanya menyediakan akses cepat bagi hepatosit yang ditanamkan terhadap suplai darah tetapi juga me-

iliki kemampuan untuk mendorong pembentukan massa sel yang besar dalam lingkungan yang berstruktur tinggi. Mengacu pada percobaan yang telah dilakukan pada hewan, maka sangat dimungkinkan untuk menerapkan transplantasi sel autologus pada manusia, terutama pada pasien dengan penyakit hati stadium akhir seperti sirosis. Bahkan penulis senior telah melakukan implan matriks hepatosit pasien sirosis dan terdapat data dari 10 pasien namun belum dipublikasikan. Data tersebut menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan adanya termasuk perbaikan fungsi hati dari pasien-pasien tersebut.

KESIMPULAN

Sirosis hati dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Banyak pasien dalam kondisi yang sangat membutuhkan pengobatan untuk penyakit ini. Akan tetapi, pasien-pasien tersebut belum dapat diterapi secara memuaskan dengan obat-obat yang ada. Selain itu, kurangnya ketersediaan organ untuk transplantasi hati dan adanya kriteria yang ketat baik bagi donor maupun resipien untuk transplantasi akan sangat membatasi, hal ini menyebabkan banyak pasien tidak dapat memiliki kesempatan bahkan untuk berada pada daftar tunggu untuk transplantasi hati. Sebagai prosedur terapeutik yang inovatif, teknik baru implan matriks – sel hati menawarkan alternatif menguntungkan, terutama karena dapat memberi cukup waktu untuk menjembatani masa tunggu pasien untuk transplantasi hati. Selain itu, bagi pasien yang tidak memiliki kesempatan untuk menerima transplantasi hati, dapat mengambil manfaat dari prosedur transplantasi hepatosit ini, dengan paling tidak untuk memperbaiki kualitas hidup mereka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liver Cirrhosis. *Review of Pathology of the Liver* <http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/orfpath/cirrhosis.htm>. Accessed August 30, 2010.

2. Bethesda. Cirrhosis. 2008; <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/cirrhosis/>.
3. Cirrhosis. 2010; <http://www.mavoclinic.com/health/medical/IM00967>.
4. Cirrhosis. 2009; <http://www.intelihealth.com/IH/intlH/E/9339/9717.html>, 2010.
5. Madison N. What Is Cirrhosis. 2010; <http://www.wisegeek.com/what-is-cirrhosis.htm>. Accessed 02 August 2010, 2010.
6. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *Natl Vital Stat Rep*. Nov 7 2003;52(9):1-85.
7. Nikolai Muhlberger RS, Beate Lettmeier, Gaby Sroczyński, Stefan Zeuzem, Uwe Siebert. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incident, prevalence, morbidity, and mortality. *Biomed Central*. 22 January 2009.
8. Dahlan. Sirosis Hati. 2010; <http://bataviase.co.id/node/317458>. Accessed September 06, 2010.
9. Kim WR, Brown RS, Jr., Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. Jul 2002;36(1):227-242.
10. Cirrhosis. 2010; <http://en.wikipedia.org/wiki/Cirrhosis>. Accessed August 30, 2010.
11. Public summary of opinion on orphan designation: Galpha-ethyl-chenodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis. 2010; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095691.pdf.
12. Sung-W Lee XW, Namita Roy Chowdhury, Jayanta-Roy Chowdhury. Hepatocyte transplantation: State of the art and strategies for overcoming existing hurdles. *Annals of Hepatology*. 2004;3(2):48-53.
13. Molly K. Smith DJM. Hypoxia leads to necrotic hepatocyte death. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006:520-529.
14. Satoshi Kaihara JPV. Tissue Engineering : Toward New Solutions for Transplantation and Reconstructive Surgery. 1999;134:1184. www.archsurg.com. Accessed August 20, 2010.
15. Wolf DC. Cirrhosis. 2010; D:\cirrhosis literature\Cirrhosis_ eMedicine Gastroenterology.mht. Accessed September 01, 2010.
16. Harrison's Principles of Internal Medicine In: Anthony S. Fauci DLK, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, et al., ed. 17 th edition ed: The McGraw-Hill Companies; 2008.
17. Liver Knowledge Base: Cirrhosis 2007; <http://www.newliver.info/cirrhosis.html>. Accessed September 06, 2010.
18. Shaffer EA. Cirrhosis. 2007; <http://www.merck.com/mmpe/sec03/ch026/ch026c.html>. Accessed September 01, 2010.
19. Olav A. Gressner RW, Axel M. Gressner. Evolving Concepts of Liver Fibrogenesis Provide New Diagnostic and Therapeutic Options 2007; D:\cirrhosis literature\Evolving Concepts of Liver Fibrogenesis_ Abstract and Introduction.mht. Accessed September 01, 2010.
20. Moses S. Child-Pugh Score. 2008; <http://www.fnotebook.com/GI/Exam/ChildPughScore.htm>. Accessed August 31, 2010.
21. Sharma R, Greenhough S, Medine CN, Hay DC. Three-dimensional culture of human embryonic stem cell derived hepatic endoderm and its role in bioartificial liver construction. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:236147.
22. Orthotopic Liver Transplant. <http://www.buzzle.com/articles/orthotopic-liver-transplant.html>. Accessed August 27, 2010.
23. Manzarbeitia C. Liver Transplantation. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/431783-overview>. Accessed August 19, 2010.
24. United Network for Organ Sharing (UNOS) data.
25. <http://www.md.ucl.ac.be/pedihepa/HTsoriano.htm>. Liver Cell Transplantation. <http://www.md.ucl.ac.be/pedihepa/HTsoriano.htm>. Accessed August 27, 2010.
26. Holzman MD, Rozga J, Neuzil DF, Griffin D, Moscioni AD, Demetriou AA. Selective intraportal hepatocyte transplantation in albuminemic and Gunn rats. *Transplantation*. Jun 1993;55(6):1213-1219.
27. Benedetti E, Kirby JP, Asolati M, et al. Intrasplenic hepatocyte allotransplantation in dalmation dogs with and without cyclosporine immunosuppression. *Transplantation*. May 15 1997;63(9):1206-1209.
28. Kazuo Ohashi FP, Mark A. Kay. Hepatocyte transplantation: clinical and experimental application. *J Mol Med*. 2001;79:617-630.
29. Kaufmann PM KU, Fiegel HC, Pollok JM, Kluth D, Izbicki J, Herbst H, et al. Is there an optimal concentration of cotransplanted islets of langerhans for stimulation of hepatocytes in three dimensional matrices? *Transplantation*. 1999;68(2).
30. Uyama S KP, Takeda T, Vacanti JP. Delivery of whole liverequivalent hepatocyte mass using polymer devices and hepatotrophic stimulation. *Transplantation*. 1993;55:932-935.