

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acute liver failure (ALF) merupakan gangguan hepar dimana jaringan parenkim hepar mengalami kerusakan secara tiba-tiba tanpa didahului dengan riwayat penyakit hepar sebelumnya (Punzalan dan Barry, 2016). *Acute liver failure* dapat menjadi kompleks ditandai dengan munculnya manifestasi berupa koagulopati dan *hepatic encephalopathy* sehingga terjadi perubahan status mental penderita (Pathikonda dan Munoz, 2010). Beberapa etiologi yang dapat menyebabkan terjadinya *acute liver failure* antara lain infeksi virus, penyakit autoimun, obat-obatan, kehamilan dan bahan kimia seperti CCl₄ (Punzalan dan Barry, 2016). *Carbon tetrachloride* (CCl₄) berperan sebagai agen hepatotoksik pemicu inflamasi sehingga menimbulkan kerusakan membran intraseluler (Boll *et al.*, 2013). Kerusakan membran intraseluler hepatosit berawal dari fase akut kemudian berlanjut meluas menjadi kronis yang diikuti dengan peningkatan kadar *liver function test* (LFT) salah satunya kadar bilirubin total pada serum darah. Kenaikan kadar enzimatik fungsi hati tersebut terjadi karena inflamasi pada ALF mengganggu fungsi hepar dalam memetabolisme bilirubin (Ibrahim dan Anjum, 2012). Bilirubin total termasuk komponen enzimatik hati penting yang berperan memberi warna urin dan feses (Hall, 2014). Inflamasi intrahepatik akan mengganggu transportasi bilirubin terkonjugasi sehingga

terjadi akumulasi bilirubin di sklera maupun kulit yang disebut *jaundice* (Adiwinata *et al.*, 2017). Perbaikan kadar LFT salah satunya bilirubin total menunjukkan penurunan signifikan setelah dilakukan terapi dengan MSCs (Ankrum dan Karp, 2010). MSCs dapat meregenerasi jaringan hepar dan menekan proses inflamasi sehingga dapat dijadikan sebagai terapi alternatif (Ankrum dan Karp, 2010).

Studi terdahulu melaporkan angka kejadian ALF di Amerika Serikat sekitar 2000-2800 kasus per tahun dengan *survival rates* hanya 10 – 40% (Pathikonda dan Munoz, 2010). Penelitian terdahulu melaporkan bahwa angka insidensi ALF sebanyak 5.5 per satu juta penduduk di *United States of America* (USA). Penelitian tersebut melaporkan bahwa sebanyak 76% penderita ALF merupakan wanita (Punzalan dan Barry, 2016). Angka insidensi *acute liver failure* mencapai 1 hingga 8 per satu juta penduduk setiap tahun (Moini dan Dehghani, 2017). Pada tahun 2010, sebanyak 80% penderita ALF akibat induksi obat (DILI) di Amerika Serikat dapat meninggal dunia atau membutuhkan transplantasi hepar untuk menunjang kesembuhannya. (Bernal *et al.*, 2010). Menurut hasil Riskesdas tahun 2013, Indonesia mengalami peningkatan jumlah orang yang terkena hepatitis sebanyak dua kali lipat. Selain itu, berdasarkan data Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, angka kejadian kerusakan hepar akut berupa hepatitis di Indonesia mencapai 28 juta penduduk (Depkes, 2014). Progresifitas kerusakan parenkim hepar akut dapat berlanjut menjadi kronis (sirosis hepatis) apabila dibiarkan. Disfungsi sel hepatosit dan pergantian

jaringan parenkim hepar dengan jaringan fibrosa dapat terjadi pada kerusakan hepar kronis. (Volarevic *et al.*, 2014).

MSCs berperan sebagai imunomodulator dan pemicu proses regenerasi hepar (Volarevic *et al.*, 2014). *Mesenchymal stem cells* digunakan untuk mengobati penyakit hepar akut karena memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel hepatosit yang baru (Volarevic *et al.*, 2014). Studi terdahulu yang dilakukan pada tikus galur Wistar membuktikan bahwa kadar enzimatik fungsi hati yaitu total bilirubin mengalami peningkatan pascainduksi CCl4. Peningkatan kadar *Liver Function Test* (LFT) tersebut menunjukkan adanya kerusakan sel hepatosit (Ibrahim dan Anjum, 2012). Pemberian MSCs dengan dosis 1 x 106 sel secara langsung ke lien mampu menurunkan kadar bilirubin total secara signifikan (Ibrahim dan Anjum, 2012). Studi terdahulu melaporkan bahwa penyuntikan MSCs secara intravena mampu memperbaiki kerusakan jaringan parenkim hepar dengan menekan inflamasi, memicu proliferasi limfosit, dan menurunkan aktivasi sel NK. Injeksi MSCs secara sistemik tidak hanya terfokus memperbaiki hepar akan tetapi juga beredar ke seluruh tubuh (Zhu *et al.*, 2013). Peran MSCs dalam menurunkan kadar bilirubin total berkaitan erat dengan aktivitas MSCs dalam mensekresi *hepatocyte growth factor* (HGF). HGF akan menghasilkan sel hepatosit baru sehingga mempercepat proses regenerasi hepar (Nicolas *et al.*, 2016). Oleh karena itu, MSCs dapat menjadi pertimbangan sebagai terapi *acute liver failure* (ALF) (Meier *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, penelitian tentang efek *mesenchymal stem cells* terhadap *acute liver failure* belum pernah dilakukan di Indonesia. Namun, angka kejadian *acute liver failure* semakin meningkat setiap tahunnya. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) secara intraperitoneal dan intravena terhadap kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley* sebagai terapi *acute liver failure*.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah pemberian *Mesenchymal Stem Cells* berpengaruh terhadap kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley acute liver failure*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) terhadap kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley acute liver failure*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui perubahan kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley* tanpa pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs).

1.3.2.2. Mengetahui perubahan kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley* dengan pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dosis 1 x 10⁶ sel yang disuntikkan secara intraperitoneal.

1.3.2.3. Mengetahui perubahan kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley* dengan pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dosis 1×10^6 sel yang disuntikkan secara intravena.

1.3.2.4. Mengetahui perbedaan kadar bilirubin total tikus galur *Sprague Dawley* tanpa pemberian *Mesenchymal stem cells* (MSCs) dengan pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dosis 1×10^6 sel yang disuntikkan secara intraperitoneal dan intravena.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai pedoman untuk peneliti selanjutnya tentang pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) terhadap perubahan kadar bilirubin total sebagai terapi *acute liver failure*.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada peneliti selanjutnya mengenai manfaat dan kegunaan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) sebagai pilihan terapi alternatif untuk mengobati *acute liver failure*.