

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hepar adalah suatu organ tubuh sekaligus kelenjar yang terbesar ditubuh manusia. Terletak di dalam rongga abdomen di regio dextra di bawah diafragma. Hati berfungsi sebagai metabolisme glukosa, lemak, sintesis protein seperti albumin globulin dan faktor koagulan, ekskresi bilirubin, metabolisme obat dan hormon dan detoksifikasi (Rosida, 2016). Penyebab fungsi hepar terganggu mengakibatkan terjadinya kerusakan hepar yang awalnya akut jika berkelanjutan atau tidak dapat diobati bisa menjadi kronik dan sampai bisa menyebabkan kematian. Penyebab Kerusakan hepar antara lain pemakaian obat karena hepar rentan terhadap zat kimia yang sangat toksik seperti : virus, alkohol dan lain-lain. Zat kimia toksik salah satunya adalah CCl₄ atau disebut carbon tetraklorida (Chen *et al.*, 2015).

CCl₄ (carbon tetraklorida) adalah zat kimia hepatotoksik yang bisa terhirup saat pengisian alat pemadam api, lalu digunakan untuk pestisida, pembersih karpet, penambahan bahan bakar kendaraan , pembasmi jamur dan lain-lain (Tappi *et al.*, 2013).

CCl₄ sering digunakan untuk bahan penelitian dengan cara menginduksikan CCl₄ ke tikus ataupun mencit. CCl₄ di aktivasi metabolisme oleh enzim sitokrom P450 di hati yang menyebabkan hati toksik. CCl₄ dapat menyebabkan kadar bilirubin dalam plasma darah meningkat dan terjadi peningkatan kadar kadar enzim SGOT dan SGPT (Syahrin *et al.*, 2016).

Menurut WHO Indonesia *acute liver failure* merupakan salah satu angka kejadian penyakit yang tinggi di dunia, sekitar 350 juta orang terkena virus hepatitis B yang kronis terutama di Asia tenggara dan Afrika dan telah terjadi kematian sekitar 1,2 juta orang pertahun. Kematian yang terjadi disebabkan karena sirosis hepatis yang berawal dari *acute liver failure* yang tidak tertangani dengan benar. Virus hepatitis B adalah salah satu penyebab *acute liver failure* yang dinobatkan dunia menjadi ranking no 10 di dunia. Pada tahun 2007-2012 Indonesia mengumpulkan orang terkena virus hepatitis B berkisar lebih dari 31% dari 21 provinsi dan 49 kabupaten. Pemerintah Indonesia telah melakukan usaha untuk mengurangi angka kejadian *acute liver failure* terutama hepatitis akut dengan cara melakukan penyuluhan dan pemberian vaksin hepatitis A dan hepatitis B (Rohmatin *et al.*, 2016).

Gejala penyakit *acute liver failure* yang dialami setiap individu berbeda beda, baik gejala yang terlihat maupun yang tak terlihat. Gejala yang terlihat misalkan mata dan kulit terlihat kekuningan, urin berwarna seperti teh, mudah lelah, nyeri pada tubuh. Gejala yang tak terlihat bisa dilakukan dengan pemeriksaan fungsi hati (Xu *et al.*, 2015).

Pemeriksaan fungsi hati dapat mendiagnosis dan menepis diagnosis penyakit hati lainnya dan untuk menentukan terapi jenis pemeriksaan fungsi hati antara lain yaitu penilaian fungsi hati, mengukur aktivitas enzim dan penyebab penyakit akut.

Pemeriksaan kadar enzim adalah salah satu hal yang wajib untuk dilakukan jika penderita mengalami penyakit atau gangguan fungsi hati

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) atau AST (*Aspartate aminotransferase*), SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) atau ALT (*Alanine aminotransferase*), GLDH (*Glutamate Dehydrogenase*), LDH (*Lactate Dehydrogenase*) dimana adalah enzim - enzim yang berkaitan dengan kerusakan sel hati.

Enzim SGOT dan SGPT adalah enzim mitokondria yang terdapat di dalam organ-organ vital yaitu jantung, hati, ginjal dan juga terdapat di otot-otot rangka. Pada infeksi akut penginduksian CCl₄ menyebabkan kadar SGPT terjadi peningkatan yang sangat signifikan daripada SGOT (Liu *et al.*, 2014).

Saat ini terapi yang efektif untuk pengobatan *acute liver failure* salah satunya transplantasi hati tetapi penggunaan sangat terbatas karena kekurangan donor organ, pertimbangan keuangan dan immunosupresi seumur hidup. Transplantasi hepatosit juga telah diterapkan untuk meningkatkan tingkat kelangsungan hidup hewan dengan hepar akut yang disebabkan oleh kimia dan pembedahan. Namun, aplikasi klinisnya terbatas untuk ketersediaan hepatosit manusia dan tetap menjadi tantangan untuk memperkuat hepatosit primer setelah kriopreservasi dan resusitasi. Terdapat terapi *acute liver failure* yang lainnya tergantung etiologi *acute liver failure* jika disebabkan terinduksi acetaminophen dapat di beri N-acetylcysteine pada awal gejala timbul sehingga mengurangi kerusakan hepar tetapi jika dalam 2 minggu penderita tidak menunjukkan perbaikan harus melakukan transplantasi hati (Panackeletal *et al.*, 2015). Pendekatan alternatif seperti

pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) disarankan sebagai terapi alternatif yang efektif untuk penyakit hati (Zhang *et al.*, 2017).

Sel punca merupakan jenis sel yang tidak berdiferensiasi, yang dapat dikembangkan secara *in vitro*. Sel punca mesenkimal sumsum tulang (BMSCs) adalah sumber penting sel induk dewasa. Mereka memiliki kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang kuat, termasuk membedakan sel-sel seperti hepatosit dan memiliki keahlian untuk transdiferensiasi ke beragam jenis jaringan misalnya osteoblast menjadi adiposit dan kondrosit, menstimulasi regenerasi dan memperbaiki jaringan atau organ yang rusak. Pada penelitian terbaru membuktikan bahwa kandungan dalam medium MSCs dapat menstimulasi reaksi host untuk perbaikan dan mengurangi tingkat kerusakan hati. *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), juga dikenal sebagai multipotent *mesenchymal* stromal sel, adalah sel-sel memperbaiki diri yang dapat ditemukan di hampir semua organ dan jaringan pascanatal, termasuk hati. Potensi untuk diferensiasi ke dalam hepatosit serta karakteristik imunomodulator membuka jalan untuk penggunaan MSCs dalam terapi penyakit hati akut dan kronis.

Pada penelitian sebelumnya oleh Zhang mengemukakan bahwa sel induk mesenkim (MSCs) menjadi salah satu terapi alternatif dalam penyembuhan berbagai macam penyakit, khususnya dalam pengobatan regeneratif untuk organ - organ yang berbeda seperti jantung, ginjal, paru paru dan hati. Pada transplantasi BMSCs telah menunjukkan potensi terapeutik untuk gagal hati pada tikus dan babi. Sel induk yang berasal dari

adipose (ASCs) adalah sumber penting dari sel induk dewasa. Meskipun BMSCs dan ASCs berbagi sifat yang sama, termasuk penanda permukaan sel, profil ekspresi gen, sifat immunosupresif, dan kapasitas diferensiasi, tingkat proliferasi ASCs lebih tinggi daripada BMSCs. Namun, studi praklinis yang ekstensif diperlukan untuk mengevaluasi potensi pengobatan ASC untuk gagal hati. Pada detik ini belum ada penelitian pengaruh pemberian MSCs terhadap kerusakan hati akut (Zhang *et al.*, 2017)

Dari penelitian sebelumnya oleh Tan terbukti bahwa MSCs yang berasal dari *bone marrow* yang diinduksi ke tikus dan babi gagal hati akut maupun kronis mampu mengobati (Tan *et al.*, 2014).tetapi belum pernah dilakukan penelitian tentang MSCs yang berasal tali pusat tikus yang di induksi ke tikus *acute liver failure* yang disuntikkan secara intravena dan intraperitoneum. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells* (MSCs) terhadap kadar SGPT pada *acute liver failure* tikus galur *sprague dawley* yang di induksi CCl_4 .

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan dari penjabaran latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada hubungan antara pengaruh *mesenchymal stem cells* (MSCs) terhadap kadar sgpt pada *acute liver failure* tikus galur *sprague dawley* yang di induksi CCl_4 .

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

- a. Mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian *mesencymal stem cells* (MSCs) terhadap kadar SGPT pada terapi *acute liver failure failure* tikus galur *sprague dawley* yang diinduksi CCl_4 .

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui keberhasilan terapi pemberian MSCs terhadap perubahan kadar SGPT pada penderita *Acute Liver Failure* tanpa diberikan suntikan MSCs
- b. Untuk mengetahui keberhasilan terapi pemberian MSCs terhadap perubahan kadar SGPT pada penderita *Acute Liver Failure* dengan metode penyuntikan Intravena dengan dosis MSCs 1×10^6 sel.
- c. Untuk mengetahui keberhasilan terapi pemberian *mesencymal stem cells* terhadap perubahan kadar SGPT pada penderita *acute liver failure* dengan metode penyuntikan intraperitoneal dengan dosis MSCs 1×10^6 sel.
- d. Untuk mengetahui perbedaan kadar sgpt tikus putih jantan galur *sprague dawley* tanpa pemberian MSCs dan pemberian MSCs dosis 1×10^6 secara intravena dan intraperitoneum

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah

Sebagai bahan informasi ilmiah lebih lanjut mengenai Pengaruh *Mesencymal stem cells* (MSCs) terhadap Kadar SGPT pada *acute liver failure*

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengobatan MSCs terhadap *acute liver failure*