

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Bilirubin adalah hasil akhir dari proses pemecahan atau degradasi dari darah. Kadar bilirubin yang meningkat menandakan kerusakan hati kronis, dan bukan menjadi penanda kerusakan hati akut (Bigoniya, Singh and Shukla, 2009). Kadar bilirubin akan meningkat sesuai dengan tingkat keparahan fibrosis hati dan dapat menjadi tolok ukur angka mortalitas pada penderita hati kronik (Du *et al.*, 2016). *Carbon tetrachloride* (CCl<sub>4</sub>) adalah suatu zat toksik yang memiliki efek sangat buruk terhadap hati. *Carbon tetrachloride* yang diinduksi ke tikus dapat menyebabkan fibrosis pada hati tikus yang dibuktikan dengan peningkatan enzim hati lain berupa ALT (*Alanine aminotransferase*), AST (*Aspartate transaminase*), ALB (Asam Lemak Bebas), dan bilirubin (Li *et al.*, 2013). *Mesenchymal stem-cells* merupakan suatu sel yang berperan dalam proses perbaikan sel-sel tubuh yang mengalami kerusakan (Sandhaanam *et al.*, 2013). Namun, pengamatan terhadap kadar bilirubin total setelah terinduksi CCl<sub>4</sub> dan diberikan pengobatan *mesenchymal stem-cells* yang diambil dari *umbilical cord* tikus bunting masih jarang dilakukan.

Penyakit hati merupakan penyakit yang masih menjadi beban di negara berkembang, serta di negara maju lainnya, Amerika, yang merupakan negara maju di dunia tercatat memiliki prevalensi penyakit sirosis hati sebesar 400.000 kasus (Schuppan, Afdhal and Israel, 2008). Hepatitis adalah salah satu contoh dari

penyakit hati yang sering menjangkiti penduduk Indonesia, dengan prevalensi di tahun 2013 adalah 1,2% atau sebanyak 2.981.075 jiwa, meningkat dua kali lipat dibandingkan pada tahun 2007 (Kemenkes RI *et al.*, 2018). Sedangkan pada tahun 2014, sirosis hati menyebabkan 170.000 kasus kematian di Eropa (Godfrey, 2016). Hepatitis yang tidak tertangani dengan baik akan berlanjut ke fase kronik. Fibrosis merupakan tahapan awal dari fase kronik dan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Progresivitas penyakit pada tahap fibrosis menuju sirosis memiliki rentang waktu 15-20 tahun (Wallace, Burt and Wright, 2008). Hati yang mengalami kerusakan secara kronik, selama ini mendapatkan pengobatan berupa transplantasi hati (Adiwinata, *et al.*, 2013). Transplantasi pada bagian hati juga memiliki banyak masalah, yaitu rendahnya jumlah donor hati yang tersedia di Indonesia dan adanya reaksi imun yang mempersulit dari proses transplantasi hati di Indonesia sehingga 64% resipien transplantasi hati mengalami reaksi penolakan akut paska transplantasi hati, dan 30% lainnya mengalami reaksi penolakan kronis pada hati berupa kerusakan struktur biliaris (Chinen and Buckley, 2010). Upaya lain diperlukan untuk atasi kerusakan hepar kronis, antara lain dengan pemberian *stem-cells*.

*Stem-cells* yang diambil dari sumsum tulang telah digunakan untuk uji klinis pada hewan pertama kali pada tahun 1999 pada hati tikus yang mengalami fibrosis hati karena induksi *Carbon Tetrachloride*, *Dimethylnitrosamine*, atau *Thiocetamide* terbukti menunjukkan perbaikan pada proses fibrosis hati yang dilihat dari penurunan kadar ALT (*Alanine aminotransferase*), AST (*Aspartate transaminase*) dan dibuktikan dengan gambaran histopatologis dengan pengecatan

*Hematoxylin-Eosin* (Wang and Lian, 2012). iPSC (*Induced Pluripotent Stem-Cells*) juga dilaporkan pernah dilakukan uji transplantasi pada model uji coba hewan yang diinduksi menggunakan *Carbon Tetrachloride* dan terdapat perbaikan dari kadar ALT, dan AST hewan uji tersebut (Shiota and Itaba, 2016). *Mesenchymal stem-cells* memiliki sifat *immunomodulator*, sekresi *tropic factor*, dan *down regulation* yang akan berperan dalam proses proliferasi, regenerasi, dan antifibrosis hepatosit (Eom, Shim, and Baik, 2015). *Mesenchymal stem-cells* terbukti akan menurunkan kadar bilirubin total hingga mencapai angka 78,57  $\mu\text{mol/L}$  setelah 2 sampai 3 bulan pemberian (Cao *et al.*, 2018).

Kerusakan hati yang telah terjadi secara akut dan tidak diberikan penanganan lebih lanjut dapat menyebabkan kerusakan hati kronis dan fibrosis hati. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *mesenchymal stem-cells* dapat menjadi terapi alternatif pada penderita dengan gangguan fungsi hati. Sel induk mesenkim dapat berkembang menjadi beberapa jaringan yang di kehendaki (Shiota and Itaba, 2016), salah satunya dapat dikembangkan menjadi sel hati atau yang lebih dikenal di kalangan medis sebagai *hepatosit* (Shiota and Itaba, 2016). Penelitian terkait pengaruh pemberian *mesenchymal stem-cells* dari *umbilical cord* terhadap perbaikan kadar bilirubin total pada terapi hepar kronik di Indonesia masih belum ada, sehingga tidak ada penelitian yang dapat dijadikan rujukan. Angka kejadian penyakit hepar kronis semakin hari kian meningkat kejadiannya yang banyak di timbulkan dari berbagai faktor. Oleh karena itu, penulis merasa perlu untuk melakukan penelitian terkait “Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cells* Terhadap Perbaikan Kadar Bilirubin Total Pada Terapi Hepar Kronik”.

Adapun tempat penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Apakah pemberian terapi MSC berpengaruh terhadap perbaikan kadar bilirubin total pada terapi penyakit hepar kronik ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian terapi MSC terhadap aktivitas perbaikan kadar bilirubin total pada terapi penyakit hepar kronik.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui rerata kadar bilirubin total sesudah perlakuan pada kelompok 1 (dosis MSC  $1 \times 10^6$  Sel).
2. Untuk mengetahui rerata kadar bilirubin total sesudah perlakuan pada kelompok 2 (dosis MSC  $2 \times 10^6$  Sel).
3. Untuk mengetahui kadar bilirubin total sesudah perlakuan pada kelompok kontrol.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Beri informasi pada masyarakat mengenai pengaruh pemberian *messenchymal stem-cells* dengan dosis  $1 \times 10^6$  Sel dan  $2 \times 10^6$  Sel terhadap

perubahan kadar bilirubin total.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Digunakan sebagai sumber informasi dan bahan pengembangan penelitian tentang *messenchymal stem-cells* dan penyakit hati kronis bagi penelitian selanjutnya dan kegunaannya dalam hal klinis.