

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Acute Liver Failure* (ALF) umumnya disebabkan adanya infeksi, toksin atau proses autoimun dimana terjadi disfungsi hepatoseluler intra hepatic secara difus yang ditandai infiltrasi sel radang dan nekrosis masif pada multi lobulus hepar (Zhang *et al.*, 2007). Di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas tahun 2007 menunjukkan 0,6% dari total penduduk Indonesia mengidap hepatitis virus. Angka ini meningkat dua kali lipat pada tahun 2013 kejadian hepatitis mencapai 1,2% dari total penduduk (RISKESDAS, 2013). Hal ini turut menyebabkan peningkatan angka kejadian ALF di Indonesia.

Peradangan yang berlebihan dan nekrosis sel pada ALF dapat menyebabkan hilangnya fungsi dan kegagalan organ secara tiba-tiba yang menyebabkan tingkat kematian menjadi tinggi. Terapi *Mesenchymal Stem cells* (MSCs) mampu mensekresi molekul bioaktif secara parakrin seperti *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) yang berperan dalam peningkatan regenerasi vaskular, pengurangan jumlah sel apoptosis, termasuk *angiogenesis* sehingga mampu memperbaiki kelainan vaskuler pada kerusakan hepar akut (Beckermann *et al.*, 2008).

Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa MSCs dapat bermigrasi ke lokasi cedera, termasuk ALF karena sifat MSCs *-like leukocyte*. Untuk mencapai area target, respons MSCs terhadap molekul-molekul kemoatraktan yang dilepaskan hepar seperti *stromal derived factor* (SDF-1),

*basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan VEGF (Sohni dan Verfaillie, 2013). Di area cedera, MSCs dapat menekan proses inflamasi dengan melepaskan beberapa sitokin anti-inflamasi, seperti TSG-6, PGE2, IL-1ra,IDO, NO, IL-10 dan TGF- $\beta$  yang mempercepat proses inflamasi menuju tahap proliferasi (Castro-manrreza dan Montesinos, 2015). Tahap ini dapat mempercepat proses regenerasi sel yang cedera, termasuk di ALF yang ditandai dengan peningkatan kadar VEGF.

*Mesenchymal Stem cells* (MSCs) adalah sel yang memiliki kemampuan untuk membentuk ulang dirinya, membentuk sel lain yang spesifik, serta mengeluarkan mediator perbaikan jaringan (Setiawan, 2006). *Mesenchymal Stem cells* (MSCs) termasuk *adult Stem cells* yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan seperti jaringan lemak, kartilago, tulang dan endotel, termasuk sel hepar (Velazquez, 2007). MSCs teraktivasi akan menghasilkan mediator-mediator untuk mendukung proses penyembuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang akan merangsang angiogenesis dan mempercepat proses penyembuhan (Woo *et al.*, 2013). MSCs yang teraktivasi mengekspresikan VEGF melalui jalur *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) dan p38 *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) 9 serta melalui respon terhadap *Ligan Toll-Like Receptor-2* (TLR-2) dan *Nucleotidebinding Oligomerization Domain-containing protein 1* (NOD-1) yang berperan dalam pengaturan fungsi sel endotel dan angiogenesis .

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa MSCs yang diaktivasi TNF- $\alpha$  dengan dosis tertentu mampu meningkatkan sekresi VEGF dan PDGF (Chen *et al.*, 2015). Akan tetapi penelitian mengenai pemberian MSCs terhadap kadar VEGF di hari tertentu pada terapi *Acute Liver Failure* belum dilakukan. Selain itu perbedaan dengan penelitian sebelumnya dari sumber MSCs yang digunakan pada terapi hepar menggunakan *bone marrow* dan pada penelitian ini menggunakan *umbilical cord*.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Adakah pengaruh MSCs terhadap kadar VEGF pada *Acute Liver Failure*?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh MSCs terhadap kadar VEGF pada *Acute Liver Failure*.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF serum tikus hepar pada hari ke 0 (Sebelum penyuntikan MSCs).
- 1.3.2.2. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF serum tikus hepar pada hari ke 2 (Setelah penyuntikan MSCs).
- 1.3.2.3. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF serum tikus hepar pada hari ke 7 (Setelah penyuntikan MSCs).

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

1.4.1.1. Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh MSCs terhadap kadar VEGF pada *Acute Liver Failure*.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

1.4.2.1. Sebagai rujukan bagi peneliti selanjutnya tentang pengaruh pemberian MSC terhadap kadar VEGF pada ALF.