

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Hepar adalah kelenjar tubuh terbesar dengan sifat sekresi endokrin dan eksokrin, memainkan peran utama dalam mengatur fungsi metabolisme memiliki berat sekitar 1,5 kg dan memiliki fitur kelenjar terbesar di tubuh. Hepar memiliki peran sentral dalam banyak peristiwa fisiologis dasar seperti sintesis dan sekresi asam empedu, keseimbangan glukosa darah dan sintesis lipoprotein, penyimpanan vitamin, biotransformasi, detoksifikasi dan ekspresi senyawa endogen dan eksogen.<sup>1</sup>

Peran reseksi hepar terus berkembang selama dekade terakhir. Secara umum, reseksi hepar harus dipertimbangkan untuk pasien dengan penyakit nonmetastatik dan fungsi hepar yang mendasarinya normal atau dengan sirosis kompensasi dan tidak ada bukti hipertensi portal.<sup>2</sup> Reseksi hepar merupakan modalitas kuratif klasik dengan angka kematian <3%. Semakin tingginya insidensi keganasan hepar dan sirosis saat ini membuat tingkat reseksi hepar juga meningkat dari tahun ke tahun.<sup>3</sup>

*Platelet rich plasma* (PRP) adalah fraksi cair yang diproses dari darah tepi dengan konsentrasi trombosit di atas nilai basal. Aplikasi PRP memiliki potensi untuk memainkan peran tambahan dalam berbagai rencana pengobatan regeneratif. Terapi PRP didasarkan pada adanya peranan *platelet growth factors* (PGFs) yang mendukung tiga fase penyembuhan luka dan kaskade perbaikan jaringan (peradangan, proliferasi, remodeling).<sup>4</sup>

Trombosit memainkan peran kunci dalam hemostasis dan penyembuhan luka setelah kerusakan jaringan. Efek jangka panjang aktivasi trombosit ini terlihat dari adanya ekspresi >30 faktor pertumbuhan. PRP yang merupakan produk plasma autologus yang mengandung tiga hingga lima kali lebih banyak trombosit daripada kadar plasma basal, mengandung faktor pertumbuhan autologous (*vascular endothelial growth factor* [VEGF], *insulin-like growth factor* [IGF], *platelet-derived growth factor* [PDGF], dan *transforming growth factor* [TGF]-1), protein dan peptida (fibrinogen, fibronectin, osteonectin, osteokalsin, vitronektin, dan trombospondin), dan kemokin dan sitokin tertentu (misalnya, IL-1 dan faktor trombosit 4) dalam konsentrasi tinggi. Oleh karena itu, banyak jenis PRP telah digunakan oleh dokter selama bertahun-tahun karena efeknya yang meningkat pada penyembuhan luka, mitogenesis seluler, osteogenesis, dan angiogenesis. Selain itu, para pendukung pengobatan PRP lebih memilih PRP karena efek menguntungkan dalam meningkatkan regenerasi jaringan, serta menurunkan infeksi, nyeri, dan kehilangan darah.<sup>5</sup>

Transplantasi hepar merupakan pengobatan efisien pertama pada pasien sirosis hepar ataupun hepatoma. Akan tetapi transplantasi hepar dibatasi oleh tidak tersedianya donor, masalah pasca operasi, penolakan organ dan biaya yang sangat mahal. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan alternatif untuk pengobatan penyakit hepar tahap lanjut, dan PRP merupakan salah satu pilihan pengobatan karena dapat menunjang proses regenerasi hepar yang tersisa dengan kandungan trombositnya yang tinggi.<sup>6</sup>

Regenerasi hepar adalah salah satu langkah terpenting dalam pembedahan modern yang menjadi prosedur yang umum dan dapat dikontrol. Pada pengobatan

kanker atau transplantasi, 60-70% volume hepar dapat diangkat dengan aman untuk digunakan sebagai cangkok donor hepar.<sup>1</sup> Hepatosit dengan cepat beregenerasi dan memperbanyak diri setelah reseksi. Regenerasi ini akan berlangsung sampai hepar mendapatkan kembali massa aslinya.<sup>7</sup> Dalam pemeriksaan *computed tomography*, *angiography* dan *scintigraphy*, telah ditunjukkan bahwa hepar mencapai ukuran semula dalam 3-6 bulan pada orang dewasa dan kurang dari 3 bulan pada anak-anak setelah reseksi hepar. Pada kasus sirosis, periode ini bisa sampai 9-15 bulan. Regenerasi jaringan hepar terjadi mulai dari hari pertama setelah hepatektomi parsial dan sintesis DNA mencapai tingkat maksimum dalam 24-48 jam pertama.<sup>1</sup>

Pembelahan sel adalah proses dasar pertumbuhan sel. Pertama, sel mereplikasi DNA dalam fase S dan kemudian menjalani mitosis yang dalam kondisi normal, mengarah pada pembelahan sel yang lengkap. Selain itu, aktivitas mitosis berkorelasi dengan aktivitas pertumbuhan sel. Metode paling sederhana dan klasik untuk mengukur aktivitas mitosis adalah penghitungan manual sel mitosis di antara populasi sel yang diinginkan yang disebut indeks mitosis. Indeks mitosis dapat menilai kecepatan pertumbuhan suatu sel secara objektif karena bersifat kuantitatif yang tidak dipengaruhi oleh hal lain dimana penilaian seperti berat atau massa organ dipengaruhi oleh volume cairan pada sel.<sup>8</sup>

Pengaruh pemberian PRP pada pertumbuhan sel hepar post hepatektomi memiliki hasil yang bervariasi. Penelitian oleh Elzahr tahun 2020 yang berjudul “Histological Effect of Platelet Rich Plasma on CCL4 Induced Liver Fibrosis in Adult Albino Rat” menemukan terapi PRP menghasilkan perbaikan histologis yang jelas dalam struktur hepar termasuk sel-sel hepar yang tampaknya normal dengan sitoplasma asidofilik dan inti vesicular. Selain itu, pada penelitian ini juga

didapatkan peningkatan yang signifikan dalam rerata jumlah *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA) pada tikus yang diberi PRP yang juga meningkatkan jumlah sel yang bermitosis.<sup>6</sup> Matsuo et al meneliti efek transfusi trombosit pada regenerasi hepar pada tahun 2011 dengan mentransfusikan PRP ke tikus setelah hepatektomi parsial 70%. Dalam penelitian tersebut, setelah hepatektomi, pemberian PRP meningkatkan rasio hepar/berat badan dan indeks pelabelan Ki-67 hepatosit pada 24 jam tanpa merusak hepar. Ki-67 merupakan salah satu penilaian imunohistokimia untuk mengetahui kecepatan mitosis sel. Hasil ini menunjukkan bahwa PRP berdampak positif dengan mempercepat regenerasi hepar setelah hepatektomi melalui peningkatan aktivitas mitosis.<sup>9</sup> Hasil berbeda ditemukan oleh Aydin et al tahun 2019 dalam penelitiannya yang dilakukan pada 34 tikus Wistar albino dimana disebutkan PRP menurunkan semua parameter oksidan-antioksidan pada tikus yang mengalami regenerasi hepar, namun tidak meningkatkan perbaikan histopatologi jaringan hepar.<sup>5</sup>

Berdasarkan ulasan diatas dimana semakin meningkatnya insidensi reseksi hepar, mahal dan sulitnya transplantasi hepar serta bervariasinya hasil penelitian PRP pada regenerasi hepar, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai **“Pengaruh Pemberian Platelet Rich Plasma (PRP) heterolog intraperitoneal terhadap index mitosis hepatosit pada hepar tikus putih galur wistar pasca partial hepatectomi”**.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana indeks mitosis jaringan hepar hewan percobaan (tikus putih galur wistar) yang diberikan *Human Platelet Rich Plasma* (PRP)?
2. Bagaimana indeks mitosis jaringan hepar hewan percobaan (tikus putih galur wistar) tanpa *Human Platelet Rich Plasma* (PRP)?
3. Bagaimana indeks mitosis jaringan hepar pada hewan percobaan (tikus putih galur wistar) yang tidak direseksi?
4. Apakah terdapat pengaruh Pemberian Platelet Rich Plasma (PRP) intraperitoneal terhadap index mitosis hepatosit pada hepar tikus putih galur wistar pasca partial hepatectomy?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian Platelet Rich Plasma (PRP) heterolog intraperitoneal terhadap index mitosis hepatosit pada hepar tikus putih galur wistar pasca partial hepatectomy.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui indeks mitosis jaringan hepar pada hewan percobaan (tikus putih galur wistar) yang direseksi dan diberikan *Platelet Rich Plasma* (PRP) heterolog
2. Mengetahui indeks mitosis jaringan hepar pada hewan percobaan (tikus putih galur wistar) yang direseksi dan tidak diberikan *Platelet Rich Plasma* (PRP)
3. Mengetahui indeks mitosis jaringan hepar pada hewan percobaan (tikus putih galur wistar) yang tidak direseksi.

4. Mengetahui pengaruh pemberian Platelet Rich Plasma (PRP) heterolog intraperitoneal terhadap index mitosis hepatosit pada hepar tikus putih galur wistar pasca partial hepatectomy

#### **1.4. Manfaat penelitian**

##### **1. Institusi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi dan klinisi medis mengenai efek pemberian *Platelet Rich Plasma* pada pertumbuhan jaringan hepar sehingga dapat dijadikan bahan pertimbangan untuk mempercepat penyembuhan post hepatektomi parsial

##### **2. Pengembangan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait efek pemberian *Platelet Rich Plasma* pada pertumbuhan jaringan hepar dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

