

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ penting dalam tubuh manusia yang bertanggung jawab atas berbagai fungsi fisiologis dalam mendukung metabolisme, kekebalan, pencernaan, detoksifikasi, penyimpanan vitamin, serta berbagai fungsi lainnya. Hati merupakan organ terbesar dengan berat mencapai sekitar 2% dari berat badan orang dewasa. Hati adalah organ yang unik karena mendapatkan suplai darah ganda dari vena portal (sekitar 75%) dan arteri hepatis (sekitar 25%). Keunikan organ hati juga dapat dilihat dari kemampuannya untuk dapat meregenerasi diri sendiri jika terjadi kerusakan dan kehilangan sel.<sup>1,6</sup>

Reseksi menjadi terapi paling efektif yang dipilih pasien, tetapi adanya penyakit yang mendasari seperti hepatitis B atau C dan penyakit alkoholik hepar memiliki batasan untuk dilakukan reseksi, pada awal tahun 1980an reseksi hepar pada penderita sirosis memiliki angka mortalitas yang tinggi sekitar 10%-30%.

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. Reseksi hepar merupakan modalitas kuratif klasik dengan angka kematian.

Regenerasi hati menjadi umum dan prosedur yang dapat dikendalikan. Untuk pengobatan kanker atau transplantasi, 60-70% dari volume hati bisa diangkat dengan aman untuk digunakan sebagai cangkok donor hati. Saat ini, dalam penelitian yang telah

ditunjukkan bahwa hati mencapai ukuran semula dalam 3-6 bulan pada orang dewasa dan kurang dari 3 bulan pada anak-anak setelah dilakukan reseksi hati.<sup>2</sup>

Pada tingkat seluler, regenerasi setelah reseksi terdiri dari hipertrofi kompensasi yang diikuti oleh hiperplasia hepatosit yang tersisa. Tiga fase berbeda menggambarkan fenomena ini: inisiasi (0-5 jam setelah reseksi), proliferasi (5-144 jam), dan terminasi.<sup>2</sup> Cedera yang disebabkan oleh reseksi hati memicu kaskade pensinyalan yang memobilisasi sel-sel kekebalan untuk menghilangkan jaringan nekrotik, mengubah proses metabolisme, dan menginduksi regenerasi dan dimediasi secara bersamaan oleh sitokin dan faktor pertumbuhan dalam lima jam pertama setelah hepatektomi. Perubahan hemodinamik, aktivasi imunitas bawaan, dan aktivasi jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$  catenin dan Notch dianggap sebagai pendorong utama induksi regenerasi.<sup>3</sup>

Perubahan hemodinamik awal dalam kuantitas dan kualitas aliran vena portal telah terlibat dalam awal aktivasi kaskade. Peningkatan volume portal menghasilkan shear stress dan respon buffer arteri hepatic mengurangi aliran darah arteri. Bersama dengan aktivasi imunitas bawaan, perubahan ini, dalam waktu 30 menit, konsentrasi lipopolisakarida (LPS) dalam sirkulasi portal yang berasal dari bakteri enterik dan meningkatkan ketersediaan faktor pertumbuhan dan sitokin untuk hepatosit yang tersisa. Fase proliferasi dimulai 5 jam setelah reseksi dan dapat dibagi menjadi periode di mana proliferasi hepatosit dan kolangiosit diinduksi selama 72 jam, dan fase angiogenik 2-3 hari di mana HSC, EC, dan Sel Kuppfer (KCs) berkembang biak sebagai respons terhadap sitokin dan faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh hepatosit. Pada fase terminasi, proliferasi hepatosit otonom dikendalikan oleh faktor anti-proliferasi seperti transformasi faktor pertumbuhan beta (TGF- $\beta$ ) yang dilepaskan dari HSC dan KC, dan aktivasi untuk memastikan massa dan fungsi hati yang normal.<sup>3,4</sup>

Interleukin-6 (IL-6) juga memerankan peran penting dalam proses regenerasi hati pasca hepatectomy. Peran pensinyalan dependen IL-6 di hati terutama dikaitkan dengan induksi respons fase akut. Pada tikus, telah ditunjukkan bahwa kadar serum TNF- $\alpha$  dan kemudian IL-6 meningkat selama jam pertama sementara sintesis DNA di hepatosit dimulai 24 jam setelah hepatektomi. Setelah peningkatan kadar serum IL-6, aktivasi yang kuat dari faktor transkripsi STAT3 dan C/EBP $\beta$ /nuclear factor-interleukin 6 (NF IL-6) menghasilkan peningkatan transkripsi gen target. Hasil ini menunjukkan bahwa faktor-faktor ini mungkin terlibat dalam memicu transisi fase G0/G1 dari hepatosit setelah hepatektomi.<sup>2</sup>

*Platelet-rich plasma* (PRP) merupakan produk autolog yang kaya akan faktor pertumbuhan, diperoleh dari sampel darah melalui sentrifugasi untuk memisahkan supernatan kaya platelet. Penelitian mengenai penggunaan PRP dalam regenerasi jaringan kini sedang berkembang, PRP diketahui memiliki dampak trombotik. Trombosit mengandung protein yang diperlukan untuk hemostasis serta berbagai faktor pertumbuhan. Selanjutnya, trombosit memiliki peran penting dalam menekan perkembangan fibrosis hati *in vitro* dan *in vivo*, dan peningkatan faktor pertumbuhan yang diinduksi oleh transfusi trombosit dapat meningkatkan fungsi hati pada pasien dengan CLD (*Chronic Liver Disease*) dan sirosis. Keuntungan signifikan dari pemilihan penggunaan PRP dibandingkan dengan metode lain dalam pemberian faktor pertumbuhan adalah biayanya yang lebih murah dan mudah didapat, serta tidak ada risiko penolakan atau respons imun terhadap PRP autologous. Selain itu, aktivitas antimikroba dari PRP yang mengandung leukosit telah dilaporkan, menunjukkan risiko infeksi yang rendah. Penelitian terbaru oleh Salem *et al.*(2018) yang meneliti pada tikus dengan fibrosis hati yang diinduksi dimethylnitrosurea menemukan bahwa PRP secara nyata meningkatkan perubahan enzim hati disertai dengan penurunan signifikan dalam kandungan

hidroksiprolin hati dan tingkat IL-8, dan peningkatan penanda anti-apoptosis Bcl-2. PRP juga menunjukkan penurunan yang signifikan dari gen terkait fibrosis  $\alpha$ -SMA dan TGF- $\beta$  dan penurunan yang signifikan pada penanda inflamasi NF- $\kappa$ B1.<sup>3</sup> Hesami *et al.* (2014) juga menegaskan bahwa PRP tidak memiliki efek toksik terhadap hati dan bahkan memiliki efek proteksi dari kerusakan histologi dan stres oksidatif dengan cara meningkatkan glutathione dan menurunkan lipid peroxidative pada jaringan hati.<sup>4</sup>

Belum ada penelitian yang meneliti hubungan langsung hubungan antara kadar IL-6 sebagai salah satu marker dalam proses regenerasi dan penyembuhan jaringan hepar dengan pemberian PRP pasca hepatectomy. Untuk itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “**Kadar Interleukin 6 (IL-6) pasca pemberian PRP pada Tikus Putih Galur Wistar dengan Partial Hepatectomy**”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian PRP terhadap kadar IL-6 pada kelompok tikus Wistar yang dilakukan tindakan hepatectomy?
2. Bagaimanakah perbandingan kadar IL-6 pada kelompok tikus Wistar yang dilakukan tindakan hepatectomy tanpa pemberian PRP?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar IL-6 pada penyembuhan jaringan hepar hewan percobaan tikus putih galur wistar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran pengaruh pemberian PRP terhadap kadar IL-6 pada kelompok tikus Wistar yang dilakukan tindakan hepatectomy
2. Mengetahui gambaran perbandingan kadar IL-6 pada kelompok tikus Wistar yang dilakukan tindakan hepatectomy dengan dan tanpa pemberian PRP

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1. Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi dan klinisi medis mengenai kadar IL-6 yang dapat menjadi marker dalam proses regenerasi dan penyembuhan jaringan hepar.

#### 2. Pengembangan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkaya pengetahuan terkait kadar IL-6 yang dapat menjadi marker dalam proses regenerasi dan penyembuhan jaringan hepar dan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya.

