

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati memiliki peran yang sangat penting bagi manusia. Hati adalah kelenjar terbesar dan merupakan organ metabolisme utama tubuh manusia. Fungsi hati diantaranya: proses metabolisme berbagai nutrisi utama seperti karbohidrat, protein dan lemak, detoksifikasi kotoran manusia, hormon, obat-obatan dan senyawa asing lainnya, pembentukan protein plasma, penyimpanan glikogen, lemak dan vitamin.^{1,2} Gangguan fungsi hati sangat berpengaruh terhadap aktivitas dan kelangsungan hidup manusia. Untuk itu, para peneliti mengembangkan berbagai cara untuk mempertahankan fungsi, mencegah dan mengobati kerusakan hati stadium lanjut.^{3,4}

Sirosis dapat didefinisikan sebagai tahap akhir dari sejumlah besar kondisi penyakit hati kronis yang memiliki ciri umum nekroinflamasi, fibrosis, dan nodul regeneratif, yang mengubah struktur hati normal sehingga menyebabkan berkurangnya massa hati yang fungsional dan perubahan arsitektur vaskular.^{5,6} Kemajuan terbaru dalam memahami riwayat alamiah dan patofisiologi sirosis serta pengobatan komplikasinya telah meningkatkan manajemen, kualitas hidup dan harapan hidup pasien dengan sirosis.⁶

Jumlah kasus sirosis hati secara global pada tahun 2017 diperkirakan mencapai 112 juta kasus untuk sirosis kompensata, dan 10,6 juta kasus sirosis dekompensata. Dengan angka kematian total mencapai 1,32 juta, dimana 66,7% terjadi pada laki-laki dan 33,3% pada perempuan. Kematian akibat sirosis hati pada tahun 2017 meningkat dibandingkan dengan jumlah kematian pada tahun 1990, yang kasus kematiannya kurang dari 889.000.⁷ Prevalensi sirosis hati di Amerika Serikat pada 2015 mencapai 0,27%, sebanyak 633.323 orang.⁸ *World Health Organisation* (WHO) melaporkan bahwa sirosis hati merupakan penyebab 1,8% dari seluruh kematian di Eropa, yaitu sekitar 170.000 kematian per tahun.⁹ Salah satu rumah sakit umum di Indonesia melaporkan prevalensi penderita sirosis hati adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam.¹⁰

Etiologi sirosis hati bermacam-macam, kadang ditemukan lebih dari satu penyebab pada satu penderita. Penyebab sirosis antara lain seperti; *alcoholic liver disease*, hepatitis C kronik, hepatitis B kronik, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), hepatitis autoimun, dan lainnya.¹¹ Etiologi sirosis hati juga bervariasi secara geografis. Alkoholisme, infeksi virus hepatitis C kronis dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah penyebab tersering di negara-negara barat. Hepatitis B kronis merupakan penyebab utama sirosis hati di kawasan Asia-Pasifik.¹²

Banyak penyakit hati yang muncul sebagai akibat dari cedera, sebelum akhirnya menjadi sirosis hati. Meskipun etiologi penyakit hati dapat bervariasi, fibrosis dan sirosis berkembang melalui jalur yang sama. Respon multi-tahap menstimulasi sel-sel stellata hati (HSC) yang tidak aktif ke dalam bentuk aktifnya, yang mengarah pada akumulasi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler (ECM) lainnya. Stimulasi dan akumulasi yang terus menerus dari zat-zat ini menyebabkan kerusakan struktur hati dan persarafan hati, serta penurunan fungsi hati.⁴

Sirosis hati lanjut dikaitkan dengan penurunan albumin plasma. Fungsi sel hati yang terganggu pada pasien dengan sirosis hati, menyebabkan sintesis albumin berkurang, dan dapat mencapai hingga 60-80% pada sirosis hati stadium lanjut. Albumin merupakan faktor prognostik utama dan prediktor penting kematian di lebih dari seratus penelitian pasien dengan sirosis hati, dan telah digunakan sebagai komponen skor prognosis sirosis yang paling penting dan banyak digunakan (skor Child-Pugh-Turcotte).¹³

Penurunan konsentrasi albumin serum (*hypoalbuminemia*) sangat umum pada pasien dengan sirosis hati, dan memiliki signifikansi prognostik yang buruk, yang berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup.¹⁴ *Hypoalbuminemia* disebabkan oleh penurunan sintesis hati dan kejadian yang berkaitan erat dengan perkembangan penyakit. *Hypoalbuminemia* dapat mengganggu keseimbangan dengan mengurangi tekanan plasma osmotik koloid, sehingga memainkan peran penting dalam pembentukan asites.¹⁴

Molekul albumin juga memiliki domain fungsional dengan karakteristik penting, seperti residu sistein bebas pada posisi 34 (Cys-34), yang memiliki antioksidan kuat sehingga dapat mengikat dan menghilangkan residu termal amino dari spesies logam reaktif dengan toksisitas tinggi. Albumin juga memiliki domain lain yang mengikat berbagai zat endogen dan eksogen, seperti bilirubin, garam empedu, endotoksin dan banyak obat. Albumin memiliki fungsi imunomodulator, melindungi integritas kapiler, dan mempengaruhi keseimbangan asam-basa dan hemostasis.¹⁴

Pengobatan yang paling efektif untuk fibrosis hati stadium akhir adalah transplantasi hati. Tindakan transplantasi hati sangat terbatas, diantaranya disebabkan karena organ donor tidak mencukupi, komplikasi bedah, penolakan kekebalan, dan biaya pengobatan yang tinggi. Berbagai terapi farmakologis yang dapat menghentikan perkembangan sirosis kompensata atau bahkan sirosis dekompensata sedang dikembangkan.^{4,6,15}

Mesenchymal Stem Cell Therapy telah disarankan sebagai metode alternatif yang efektif untuk pengobatan penyakit hati. *Mesenchymal stem cell* memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi hepatosit, dan nilai terapeutiknya terletak pada sifat imunomodulator dan sekresi faktor nutrisi (seperti faktor pertumbuhan dan sitokin). *Mesenchymal stem cell* dapat menghambat inflamasi, menurunkan apoptosis sel hati, meningkatkan regenerasi sel hati, menurunkan fibrosis hati dan memperbaiki fungsi hati.¹⁵

Mesenchymal stem cell (MSC) dapat dibudidayakan dengan relatif mudah, tidak hanya dari sumsum tulang, tetapi juga dari limbah medis seperti jaringan adiposa dan jaringan tali pusat. Injeksi MSC alogenik aman untuk dilakukan, karena tingkat antigenisitasnya yang rendah dan telah dievaluasi di lebih dari 900 uji klinis di berbagai bidang, termasuk lebih dari 50 uji klinis terkait penyakit hati.¹⁶

Penelitian mengenai pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell* terhadap tikus model sirosis sudah pernah dilakukan sebelumnya, diantaranya adalah penelitian tentang pengaruh pemberian *Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells* terhadap tikus model fibrosis hati yang diinduksi *thioacetamide* (TAA). Penelitian tersebut menunjukkan *Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells* dapat

berdiferensiasi menjadi sel seperti hepatosit yang memainkan peran penting dalam pemulihan fungsi hati dan sintesis albumin.³

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar albumin pada tikus model sirosis hati yang diinduksi *carbon tetrachloride* (CCl₄). Penelitian ini merupakan penelitian payung dengan tajuk penelitian: Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* Terhadap Ekspresi Gen MMP-1 dan TIMP-1 Pada Tikus Model Fibrosis Hati.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar albumin serum pada tikus model sirosis hati?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar albumin serum pada tikus model sirosis hati.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan Khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui kadar rata-rata albumin serum pada tikus putih model sirosis hati.
2. Mengetahui kadar rata-rata albumin serum pada tikus putih model sirosis hati yang diberikan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* dengan dosis 3×10^6 sel.
3. Mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap perbedaan kadar albumin tikus putih model sirosis hati yang diinduksi *carbon tetrachloride*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan peneliti mengenai pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap albumin pada tikus sirosis hati.

1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini peneliti harapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar albumin serum setelah diberikan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* pada tikus model sirosis hati.

1.4.3 Manfaat bagi Institusi Pendidikan

Bagi Institusi Pendidikan, hasil penelitian ini dapat menambah perbendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai komponen gagasan penelitian serupa yang berkaitan dengan mempelajari pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar albumin serum pada tikus sirosis.

