

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

*Multiple sclerosis* (MS) adalah penyakit kronis akibat serangan autoimun pada substansia alba yang berpotensi melumpuhkan otak dan sumsum tulang belakang (Oh *et al.*, 2018). Autoimun terjadi saat sel imun tubuh kehilangan *self-tolerance* yang pada kasus ini menyerang sistem saraf pusat. Autoimun pada MS dimediasi oleh pegaktifan sel T serta kontribusi yang signifikan dari sel B dan sel dari sistem imun bawaan. Sistem imun menyerang selubung pelindung (mielin) yang menutupi serabut saraf dan menyebabkan masalah komunikasi antara otak dan seluruh tubuh (Yamout dan Alroughani, 2018).

Prevalensi MS umumnya ditemukan di negara beriklim subtropis. Prevalensi penyakit tertinggi ialah 108/100.000 hingga 140/100.000 di Amerika Utara dan Eropa, sedangkan Afrika sub-Sahara dan Asia merupakan area dengan prevalensi MS yang rendah, yaitu sekitar 30/100.000 populasi (Correale *et al.*, 2017)(Ochi, 2020). MS merupakan kondisi neurologis yang menyebabkan kelumpuhan paling umum pada dewasa muda (Oh *et al.*, 2018). Sebagian besar pasien mengalami onset klinis antara usia 20 dan 40 tahun, dengan puncak usia 24 tahun pada wanita dan 25 tahun pada pria (Gökçe *et al.*, 2019). Pasien yang mengalami MS pada usia produktif akan mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan karena berbagai gejala yang membatasi aktivitas pasien (Faguy, 2016).

Gejala yang timbul beragam tergantung bagian saraf yang mengalami kerusakan. Umumnya pasien mengalami peningkatan kelemahan, gangguan sistem usus dan saluran kemih, kelelahan, kaku, gangguan keseimbangan, gangguan mental, dan gangguan psikologis (Ghasemi *et al.*, 2017). Subtipe MS dibagi menjadi 4 macam yakni *Primary Progressive MS*, *Secondary Progressive MS*, *Relapsing Remitting MS*, dan *Progressive Relapsing MS*. Subtipe ini

digunakan untuk kepentingan prognosis dan pemilihan terapi (Kamińska *et al.*, 2017).

Terapi yang digunakan saat ini hanya terbatas pada terapi modifikasi penyakit (*disease modifying therapy*) meliputi imunomodulator, immunosupresan, dan obat untuk mengatasi gejala simptomatik saja (Claflin *et al.*, 2019). Sementara terapi kausatif yang menghasilkan remisi dihentikan (Cotsapas *et al.*, 2018). Pengobatan kausatif sangat diperlukan untuk mencegah progresivitas penyakit dan kelumpuhan sehingga pasien dengan MS mendapatkan kualitas hidup yang layak (Ghasemi *et al.*, 2017).

Salah satu terapi yang tengah dikembangkan untuk menjadi solusi MS adalah terapi berbasis sel. Jenis sel punca yang dapat diberikan pada pasien MS adalah sel punca hematopoietik dan mesenkimal. Sel punca mesenkimal digunakan untuk memperbaiki kerusakan saraf pada pasien MS namun tidak dapat menghilangkan sel autoimun penyebab MS (Gugliandolo *et al.*, 2020). Sedangkan sel punca hematopoietik sebagai galur utama pembentukan sel imun mampu menggantikan sel dengan sifat autoimun menjadi sel T normal. Selain itu, terdapat potensi sel punca hematopoietik berpindah galur membentuk sel saraf (Grinenko *et al.*, 2018). Hal ini secara langsung memperbaiki kerusakan saraf dan memberikan perbaikan signifikan pada pasien MS. Sehingga terapi berbasis sel punca hematopoietik menjadi pilihan terbaik pengobatan kausatif pada MS (Cuascut dan Hutton, 2019).

*Autologous hematopoietic stem cell transplantation* (AHSCT) merupakan terapi berbasis sel yang menghasilkan remisi jangka panjang pada MS. Prosedur AHSCT menggunakan *immunoablation* konvensional yang menghilangkan sistem limfoid termasuk sel T penyebab autoimun. Selanjutnya, transplantasi sel punca hematopoietik yang diambil secara autolog dari pasien akan membentuk kembali sel imun baru yang tidak memiliki sifat autoimun. Hal ini memungkinkan pemulihan sel imun yang menekan inflamasi yang terjadi pada MS. Sumber sel punca hematopoietik autologous juga mudah didapatkan dan memiliki resiko yang sangat kecil untuk terjadinya penolakan karena sel diambil dari tubuh pasien sendiri. (Snowden *et al.*, 2018)(Gavriilaki *et al.*, 2019).

Penelitian telah mencapai uji klinis fase II dengan hasil yang cukup baik (Gavriilaki *et al.*, 2019). Akan tetapi, efikasi terapi ini dalam memberikan remisi jangka panjang pada pasien MS serta keamanan terapi yang meliputi efek samping dan risiko kematian belum diketahui secara mendalam. Selain itu, ketidakpastian pilihan rejimen pengkondisian dan indikasi pasien yang mempengaruhi hasil AHSCT perlu diteliti lebih lanjut. *Systematic review* ini akan membahas secara menyeluruh dan komprehensif tentang efikasi dan keamanan AHSCT pada pasien MS berlandaskan jurnal terbaru yang terbit 10 tahun terakhir.

## **I.2 Perumusan Masalah**

*Multiple sclerosis* (MS) merupakan penyakit yang berpotensi menyebabkan kelumpuhan pada usia produktif. Penurunan kualitas hidup disertai dengan terapi kausatif yang belum diketahui, menyebabkan penyakit ini memburuk seiring waktu. Terapi yang menghasilkan remisi jangka panjang diperlukan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation* (AHSCT) merupakan terapi berbasis sel yang dapat mengatur ulang sistem imun pada pasien MS. Akan tetapi, efikasi terapi ini dalam memberikan remisi jangka panjang pada pasien MS serta keamanan terapi yang meliputi efek samping dan risiko kematian belum diketahui secara mendalam. Selain itu, ketidakpastian pilihan rejimen pengkondisian dan indikasi pasien yang mempengaruhi hasil AHSCT perlu diteliti lebih lanjut. Berdasarkan hal tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana efikasi dan keamanan AHSCT pada MS.

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

*Systematic review* ini bertujuan untuk mengetahui efikasi dan keamanan transplantasi sel punca hematopoietik autologous (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) sebagai terapi MS.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian *systematic review* yang dilakukan oleh peneliti yaitu :

- a. Mengidentifikasi efikasi transplantasi sel punca hematopoietik autologous (*autologous hematopoietik stem cell transplantation*) pada pasien MS.
- b. Mengidentifikasi keamanan transplantasi sel punca hematopoietik autologous (*autologous hematopoietik stem cell transplantation*) pada pasien MS.

## **I.4 Manfaat Penelitian**

### **I.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi mengenai efikasi dan keamanan transplantasi sel punca hematopoietik autologous (*autologous hematopoietik stem cell transplantation*) pada MS.

### **I.4.2 Manfaat Praktis**

- a. Bagi Institusi Pendidikan

Memberikan tinjauan literatur yang dapat digunakan sebagai referensi agar lebih banyak penelitian lanjutan dalam wujud pengembangan ilmu pengetahuan.

- b. Bagi Instansi Kesehatan

Memberikan gagasan alternatif melalui pendekatan sel punca sehingga dapat menjadi terapi kausatif pada tatalaksana MS.

- c. Bagi Peneliti

Meningkatkan keterampilan, ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam menyusun *systematic review* serta menambah wawasan mengenai transplantasi sel punca hematopoietik autologous (*autologous hematopoietik stem cell transplantation*) pada MS.