

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Sel punca multipoten adalah sel punca yang memiliki keterbatasan dalam pembentukan suatu jaringan (hanya terbatas pada 1 lapisan germinal). Kapasitas diferensiasi selnya lebih terbatas daripada jenis sel punca pluripoten, namun sel punca multipotent berperan penting dalam menjaga integritas suatu jaringan ketika mengalami penuaan ataupun cedera. Sel punca mesenkimal/*Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) merupakan sel punca yang masuk ke dalam kategori sel punca multipotent. *Mesenchymal stem cell* adalah sel mesenkimal yang berasal dari berbagai jaringan seperti sum-sum tulang, jaringan adiposa, tulang, serta darah yang berasal dari tali pusat dan juga darah tepi (Kolios dan Moodley, 2012).

MSC memiliki kemampuan untuk mempertahankan pertumbuhan dan keberlangsungan hidup sel-sel tertentu melalui sekresi faktor trofik, menyembuhkan jaringan atau organ yang mengalami kerusakan, meningkatkan viabilitas dan/atau proliferasi sel, mengurangi apoptosis sel, memiliki fungsi sebagai immunomodulator dan menekan proliferasi sel T CD4+, sel T CD8+, sel B serta sel NK dan menginduksi proliferasi sel T regulator (Denu dan Hematti, 2016; Spees, Lee dan Gregory, 2016; Van De Walle, De Schauwer dan Fortier, 2016). MSC dapat berasal dari berbagai sumber, salah satunya bersumber dari sum-sum tulang atau yang lebih dikenal dengan *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* (BM-MSC). BM-MSC memiliki kelebihan dalam penggunaannya sebagai terapi yaitu mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel jaringan mesenkimal (adiposit, astrosit, kardiomiosit, kondrosit, hepatosit dan lain-lain), mengekspresikan sitokrom p450 yang berfungsi sebagai katalis oksidator pada metabolisme seperti obat, racun dan karsinogen. BMSC telah dikonfirmasi memiliki keamanan dan terbukti efektif pada uji klinis yang telah dilakukan pada penelitian terdahulu, memiliki waktu duplikasi lebih lambat, mencapai penuaan sel yang lebih awal dan hanya berkisar 0,01-0,001% sel yang berasal dari sum-sum tulang bernukleasi (Berebichez-Fridman dan Montero-Olvera, 2018).

Hepatitis merupakan peradangan yang terjadi pada hati yang bisa disebabkan oleh infeksi (virus, bakteri parasit), penggunaan alkohol berlebih, penggunaan obat-obatan yang bersifat toksik pada hati, dan autoimun (Mehta, P., *et al* 2020). Penyebab umum dari hepatitis adalah infeksi virus A, B dan C. Hepatitis virus dapat menyebabkan fibrosis pada hati, hal ini menimbulkan sirosis hati dan penyakit hati kronis lainnya. Virus hepatitis B telah menginfeksi 2 milyar orang di dunia dan sekitar 240 juta orang mengidap hepatitis B kronik, sedangkan pada penderita hepatitis C didunia diperkirakan berjumlah 170 juta orang (Kemkes RI, 2014). Respon inflamasi yang terjadi terus-menerus disertai dengan keadaan fibrosis pada hepatitis dapat diinduksi oleh berbagai macam faktor yang dapat menimbulkan komplikasi seperti karsinoma hepatoseluler (HCC) ataupun kegagalan pada fungsi hati (Hu *et al.*, 2019).

Meskipun pengobatan untuk hepatitis telah tersedia, hampir tidak terdapat obat yang efektif untuk mengembalikan jaringan pada hati (miofibroblast dan matriks ekstraseluler) yang mengalami cedera. Pada fibrosis hati stadium akhir, pengobatan yang paling efektif adalah melakukan transplantasi hati, namun hal ini sulit untuk dilakukan karena keterbatasan jumlah donor, terjadinya penolakan imunologis, biaya tindakan yang cukup mahal dan lain-lain. Transplantasi hati efektif untuk mengembalikan fungsi hati dan meningkatkan regenerasi hati, namun dalam pengujian secara *in vitro* terlihat bahwa hepatosit mudah mengalami penurunan hingga hilangnya viabilitas (Hu *et al.*, 2019).

Pada penelitian sebelumnya di tahun 2017, Lin bersama dengan rekannya melakukan penelitian dengan menggunakan BM-MSC sebagai terapi terhadap hepatitis B. Dalam penelitiannya diketahui bahwa BM-MSC aman digunakan sebagai terapi hepatitis, karena tidak menunjukkan efek samping yang berat selama 6 jam pertama setelah dilakukan intervensi BM-MSC melalui infus. Efek samping umum yang timbul adalah demam, demam dapat timbul selama 24 minggu (akibat infeksi pernapasan atas) dan hilang tanpa pengobatan. Pada pasien penelitian tidak ditemukan komplikasi seperti HCC atau tumor pada organ lain dan terjadi peningkatan signifikan pada fungsi hati (skor ALT, ALB, TBil, INR dan skor MELD). Selain terjadi peningkatan pada fungsi hati, MSC dapat mengurangi kerusakan hati setelah 12 minggu pemberian MSC. Hal ini terlihat dari nilai

kolesterol total yang meningkat pada minggu ke 8 pemberian MSC (Lin *et al.*, 2017), namun dalam penelitiannya belum ditetapkan dosis standar yang harus digunakan dalam terapi BM-MSC terhadap infeksi virus hepatitis. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat menstandarisasi dosis terapi BM-MSC, sehingga efikasi yang dihasilkan lebih maksimal.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penulis ingin melakukan evaluasi terhadap efikasi penggunaan BM-MSC sebagai terapi terhadap infeksi virus hepatitis. *Systematic Reviews* dianggap sebagai salah satu standar yang baik untuk membantu dalam membuktikan dan mengevaluasi manfaat dan bahaya dari penggunaan BM-MSC dalam bidang kedokteran, karena menghasilkan kesimpulan yang valid dan dapat dipercaya (Souza *et al.*, 2018). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi, menganalisa serta menghasilkan suatu kesimpulan mengenai efikasi serta efek samping penggunaan terapi *bone marrow mesenchymal stem cell* terhadap infeksi virus hepatitis pada manusia berdasarkan dari penelitian terdahulu.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, dapat diperoleh perumusan masalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana efikasi terapi *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai terapi terhadap infeksi virus hepatitis?
- b. Bagaimana efek samping yang ditimbulkan pada pasien yang diberikan terapi *bone marrow mesenchymal stem cell*?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Umum**

Mengetahui potensi serta bahaya yang dimiliki oleh *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai terapi terhadap infeksi virus hepatitis dari penelitian terdahulu.

### **I.3.2 Khusus**

Mengetahui efek samping yang dimiliki oleh *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai terapi terhadap infeksi virus hepatitis dari penelitian terdahulu.

## **I.4 Manfaat Penelitian**

### **I.4.1 Manfaat Teoretis**

Membuktikan bahwa *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai terapi infeksi virus hepatitis dapat menunjukkan efikasi yang baik.

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

a. **Bagi Masyarakat**

Meningkatkan pengetahuan kepada masyarakat mengenai efikasi *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai terapi infeksi virus hepatitis.

b. **Bagi Institusi Pendidikan**

Diharapkan dapat menjadi acuan untuk dapat mengembangkan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan *bone marrow mesenchymal stem cell* sebagai salah satu penatalaksanaan infeksi virus hepatitis.

c. **Bagi Penulis**

Diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan keingintahuan terhadap penggunaan *bone marrow mesenchymal stem cell* dalam bidang kedokteran dan efikasi serta potensi yang dimiliki *bone marrow mesenchymal stem cell*.