

## Pengaruh Pemberian Injeksi Intramuskular Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aspirin

Asyraf Vivaldi Wardoyo<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>, Susianti<sup>3</sup>, Hendri Busman<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Biologi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Penggunaan aspirin secara berlebihan dan tidak terkontrol dapat menyebabkan beberapa komplikasi dan berbagai kerusakan pada organ, termasuk kerusakan pada organ hati. Sel punca mesenkimal tali pusat manusia merupakan salah satu sumber untuk regenerasi dan perbaikan jaringan yang rusak. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi aspirin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group design* dengan 27 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan. Kelompok kontrol (K) diberi makanan dan minuman standar selama 42 hari, P1 diberi aspirin 200 mg / kgBB dengan pemberian secara oral selama 14 hari, P2 diberi aspirin 200 mg / kgBB secara oral selama 14 hari dan diberikan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara intramuskular 0,75 mL pada hari ke-14 dan ke-28. Setelah data hasil penelitian didapatkan, data diamati dengan Uji Non-Parametrik Kruskal-Wallis, diperoleh  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Hasil yang diharapkan diperoleh  $H_0$  yang diharapkan. Hasil statistik dengan uji Mann-Whitney yang diperoleh juga ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada setiap kelompok, tetapi P1 dengan P2 ( $p = 0,199$ ) tidak memperoleh perbedaan yang signifikan. Kesimpulan yang didapatkan adalah Terdapat pengaruh pemberian injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi aspirin.

**Kata Kunci :** Aspirin, histopatologi hati, sel punca mesenkimal

## The Effect Of Intramuscular Intramuscular Injection Of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell On Histopathological Description Of White Rats (*Rattus Norvegicus*) Liver With Aspirin Induction

### Abstract

Excessive and uncontrolled use of aspirin can cause several complications and various damage to organs, including damage to the liver. Human umbilical mesenchymal stem cells are an important source for regeneration and repair of damaged tissue. The purpose of this research is to prove the effect of intramuscular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the histopathological picture of white rat (*Rattus Norvegicus*) *Sprague Dawley* strain induced by aspirin. this study was an experimental study with a *post-test only control group design* with 27 white rats *Sprague Dawley* strains (*Rattus norvegicus*) which were divided into three treatment groups. The control group (K) was given standard food and drinks for 42 days, P1 was given aspirin 200 mg / kgBB by oral administration for 14 days, P2 was given aspirin 200 mg / kgBB orally for 14 days and was given mesenchymal stem cell injection of human umbilical cord intramuscularly 0.75 mL on days 14 and 28. The data that was obtained were observed by Kruskal-Wallis Non-Parametric Test, obtained  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). The expected results obtained  $H_0$  were expected. The statistical results with Mann-Whitney test obtained are also find significant differences in each groups, but P1 with P2 ( $p = 0,199$ ) not gained significant differences. The conclusion of this research is there is an effect of intramuscular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the histopathological picture of white rat liver (*Rattus Norvegicus*) *Sprague Dawley* strain induced by aspirin.

**Keywords:** Aspirin, liver histopatology, mesenchymal stem cells

**Korespondensi:** Asyraf Vivaldi Wardoyo, alamat Jl. Kelapa no. 18, Sepang Jaya, Kedaton, Bandar Lampung, HP 0811201919 [vivaldiwardoyo@yahoo.com](mailto:vivaldiwardoyo@yahoo.com)

### Pendahuluan

Penyakit hati merupakan masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia.

Gangguan pada fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia

merupakan negara dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati. Angka kejadian kerusakan hati sangat tinggi, dimulai dari kerusakan yang tidak tetap namun dapat berlangsung lama, rusaknya fungsi hati biasanya ditandai dengan menguningnya warna kulit, membran mukosa dan naiknya konsentrasi bilirubin, enzim AST dan ALT dalam darah<sup>1</sup>.

Hati adalah organ metabolisme vital yang melakukan berbagai fungsi, yang sangat penting bagi kelangsungan hidup hewan dan tubuh manusia. Hati mengatur pasokan energi tubuh, beberapa senyawa penting dan membersihkan zat dengan beberapa metode termasuk daur ulang, inaktivasi dan ekskresi<sup>2</sup>.

Selain konsumsi alkohol yang berlebihan, obesitas, diabetes, merokok, penyakit infeksi dll, salah satu penyebab dari kerusakan hati adalah obat-obatan. Kerusakan sel hati selain disebabkan oleh virus, juga dapat disebabkan oleh obat-obatan yaitu penggunaan obat dalam jangka waktu yang lama atau juga disebabkan oleh konsumsi alkohol. Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut dengan *drug induced liver injury*. Hepatotoksisitas merupakan komplikasi potensi obat yang paling sering dijumpai, hal ini mungkin dikarenakan salah satu peran hati adalah memetabolisme obat<sup>3</sup>.

Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan obat yang paling banyak digunakan di beberapa negara, NSAID biasanya dikonsumsi untuk pengobatan gejala nyeri dan peradangan, seperti osteoarthritis (OA) dan rheumatoid arthritis (RA). Telah dilaporkan bahwa 12,1% dari populasi AS menggunakan NSAID setidaknya tiga kali per minggu selama lebih dari 3 bulan<sup>4</sup>.

NSAID memiliki efek samping yang bervariasi, yaitu efek samping pada gastro-duodenal, usus, kulit, ginjal dan hati. NSAID menyebabkan sekitar 10% kasus cedera hati yang diinduksi oleh obat. 99% dari kasus yang dilaporkan hepatotoksisitas disebabkan oleh NSAID. Perkiraan insidensi hepatotoksisitas yang diinduksi NSAID bervariasi, mulai dari 0,29 hingga 9 per 100.000 pasien per tahun<sup>5</sup>.

Aspirin, salisilat asetat (asam asetilsalisilat-ASA), diklasifikasikan sebagai

obat-obatan antiinflamasi non-steroid (NSAID). Aspirin adalah salah satu jenis obat antiinflamasi non-steroidal yang terkenal, murah, mudah tersedia dan banyak digunakan. Aspirin digunakan dalam tujuan anti-inflamasi (pada penyakit sendi), anti-platelet (pada penyakit kardiovaskular), analgesik dan antipiretik<sup>6</sup>.

Aspirin adalah obat yang aman pada dosis rendah tetapi juga memiliki efek samping yang mengancam jiwa ketika diberikan dalam dosis tinggi. Penggunaan terapi aspirin jangka panjang telah dikaitkan dengan nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, ulserasi gastrointestinal, dan kanker sel ginjal dan efek samping pada beberapa sistem organ. Administrasi selama periode waktu telah didokumentasikan untuk menyebabkan perubahan histopatologis yang signifikan di hati yang dikonfirmasi ke tingkat sel<sup>7</sup>.

Sel punca adalah jenis sel yang memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi. Kemampuan sel punca untuk berdiferensiasi menjadi satu atau lebih tipe sel dikenal sebagai *Developmental Plasticity*. Di tubuh manusia, terdapat tiga sumber utama sel induk: embrionik, dewasa dan sel-sel tali pusat<sup>8</sup>.

Seiring perkembangan zaman, bidang terapi sel punca telah membangkitkan harapan besar untuk pengobatan pada penyakit hati, karena memiliki potensi untuk melakukan perbaikan dan regenerasi dari organ hati dengan komplikasi yang lebih sedikit. Sel punca mampu memperbarui diri dan dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel khusus. Sel punca dapat diklasifikasikan sebagai sel induk embrionik, janin, umbilikus atau dewasa. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan dan mengoptimalkan kemampuan dari populasi sel punca yang berbeda untuk menghasilkan hepatosit yang matang dan berfungsi<sup>9</sup>.

## Metode

Jenis dan desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan pendekatan *Post Test Control Group Design*, menggunakan tikus

putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan I (P1), dan kelompok perlakuan II (P2).

Perlakuan dan pengujian pada hewan coba dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan bahan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat serta pengamatan akan dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Waktu penelitian dilakukan selama 3 bulan yaitu periode Oktober-Desember tahun 2019. Populasi yang digunakan adalah tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*, karena tikus memiliki tingkat kemiripan metabolisme dengan manusia dan tikus jantan memiliki metabolisme yang lebih stabil dibanding dengan tikus betina yang mengalami siklus estrus.

Kelompok kontrol (KK) merupakan kelompok yang hanya diberi makan dan minuman standar serta diinjeksikan akuades. Kelompok perlakuan 1 (P1) merupakan kelompok yang diinduksi aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan tidak diberikan injeksi sel punca mesenkimal tali pusat. Kelompok perlakuan 2 (P2) merupakan kelompok yang diinduksi aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan diinjeksi sel punca mesenkimal tali pusat dengan dosis 0,075 mL pada hari ke 14 dan 28 secara intramuskular. Setelah hari ke-42 hewan uji coba diterminasi dan diambil organ hatinya untuk selanjutnya dilakukan pembuatan dan pembacaan preparat histopatologinya.

Kriteria inklusi dari hewan uji coba diantaranya adalah sampel yang digunakan harus tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berjenis kelamin jantan. Dengan berat badan normal (150 – 200 gram) dengan usia berkisar antara 8-10 minggu, serta penampakan rambut tidak kusam, rontok ataupun botak.

Kriteria eksklusi dari hewan uji coba adalah Terdapat tikus putih (*Rattus norvegicus*)

galur *Sprague dawley* jantan yang mati selama perlakuan, memiliki penurunan berat badan secara drastis (lebih dari 10% berat badan), dan sakit (penampakan rambut rontok, kusam, dan tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mulut, anus, genital atau mata).

Variabel bebas penelitian ini adalah injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia pada hati yang diinduksi aspirin. Variabel terikat dari penelitian ini merupakan gambaran histopatologi hati berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis hepatosit yang memiliki skor kerusakan pada masing-masing jenis kerusakan

## Hasil

### Gambaran Histopatologi Hati

Kelompok Kontrol (K): Pada gambaran histopatologi hati kelompok kontrol, sel hepatosit tampak normal, tersusun radier dengan vena sentralis sebagai pusatnya. Ditemukan sedikit sel yang mengalami bengkak keruh dan sel radang. Sinusoid hati juga tampak normal, tidak nampak pembesaran dan berpola radier yang terpusat pada vena sentralis.

Kelompok Perlakuan 1 (P1): Pada gambaran histopatologi organ hati kelompok perlakuan 1, sel hepatosit tampak mengalami degenerasi parenkimatososa dan infiltrasi sel radang yang luas. Ditemukan juga sel hepatosit yang mengalami nekrosis.

Kelompok Perlakuan 2 (P2): Pada gambaran histopatologi hati kelompok perlakuan 2, masih ditemukan adanya degenerasi parenkimatososa pada sel hepatosit serta ditemukan adanya infiltrasi sel radang yang luas. Belum ditemukan adanya nekrosis pada sel hepatosit.

### Analisis Histopatologi Hati.

Analisis gambaran histopatologi kerusakan hati tikus didapatkan dari total kerusakan hepatosit berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis, yang diambil dari lima lapang pandang, kemudian uji deskriptif dilakukan pada masing-masing kelompok, sehingga didapatkan nilai rerata skor kerusakan hati kelompok kontrol (K) yang hanya diberi akuades yaitu sebesar 1,09; pada kelompok

perlakuan 1 (P1) yang hanya diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari yaitu sebesar 2,24; serta pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan aspirin secara oral dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari dan kemudian diberikan injeksi sel punca mesenkimal darah tali pusat manusia pada hari ke 14 dan 28 dengan dosis 0,075 mL secara intramuskular yaitu sebesar 2,07.

Total skor kerusakan hati pada masing – masing sampel kemudian dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk menilai apakah data yang didapatkan terdistribusi normal. Uji *Shapiro-Wilk* dilakukan karena jumlah sampel yang diteliti >50. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dapat disajikan pada tabel.

**Tabel 1.** Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk*

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>
	p sig
K	0,000
P1	0,213
P2	0,000

Uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dianggap bermakna apabila  $p > 0,05$  pada sebagian besar kelompok. Namun, pada hasil uji normalitas yang telah dilakukan didapatkan nilai  $p < 0,05$

pada sebagian besar kelompok. Sehingga secara menyeluruh, data tidak terdistribusi normal. Karena data yang didapat tidak terdistribusi normal, maka selanjutnya dilakukan transformasi data.

Setelah transformasi data dengan Log10 dilakukan, maka dilakukan uji normalitas kembali, didapatkan nilai  $p = 0,000$  pada K,  $p = 0,237$  pada kelompok P1, dan  $p = 0,000$  pada P2. Berdasarkan data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa data masih tidak terdistribusi normal, dan tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *One Way Anova*, sehingga menggunakan uji alternatif non parametrik yaitu uji *Kruskal- Wallis*.

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dinyatakan bermakna  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ), berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi hati yang diinduksi aspirin. Selanjutnya dilakukan analisis Post Hoc untuk melihat hubungan pada masing – masing kelompok sampel. Analisis *Post Hoc* untuk uji *Kruskal-Wallis* yaitu menggunakan uji *Mann Whitney*

**Tabel 2.** Hasil uji *Mann Whitne*

Kelompok	KK	P1	P2
K	-	0,000*	0,000*
P1	0,000*	-	0,199*
P2	0,000*	0,000	-

\*Hasil analisis uji statistik Mann Whitney

Berdasarkan tabel diatas , diketahui bahwa terdapat data yang tidak memiliki perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antar kelompok. Kelompok yang memiliki perbedaan bermakna yaitu antara K dengan P1 ( $p = 0,000$ ) ; K dengan P2 ( $p = 0,000$ ). Sedangkan kelompok yang tidak memiliki perbedaan yang bermakna adalah P1 dengan P2 ( $p = 0,199$ ).

### Pembahasan

Berdasarkan hasil pengamatan secara mikroskopis, menunjukkan bahwa kelompok kontrol yang hanya diberi makanan dan minuman standar memiliki rata-rata kerusakan hati yang paling rendah yaitu sebesar 1,09. Pakan standar dan aquadest yang diberikan kepada tikus bukan merupakan bahan iritan. Namun, dari sembilan tikus pada kelompok kontrol, terdapat tiga tikus yang mengalami kerusakan pada organ hati berupa degenerasi parenkimatosa. Namun secara keseluruhan

pada kelompok kontrol kondisi histologi hati masih tampak normal.

Seharusnya pada kelompok kontrol yang tidak diberikan perlakuan tidak didapatkan degenerasi karena pada dasarnya makanan dan aquadest yang diberikan bukanlah merupakan bahan iritan yang dapat merusak organ hati, Fitmawati *et al.* (2018) dalam penelitiannya mengatakan bahwa Hal ini bisa disebabkan karena pengaruh faktor eksternal seperti kondisi lingkungan dan makanan yang tidak higienis sehingga dapat menyebabkan

gangguan kesehatan pada tikus, yang paling utama adalah kondisi psikologi tikus memiliki pengaruh terhadap kerusakan organ hati. Perubahan pada lingkungan juga berpengaruh terhadap pola sikap dan perilaku tikus. Contohnya, tikus yang dipisahkan dari kelompoknya akan mempengaruhi pola sikap dan perilakunya sampai bisa membuat stres, apabila terjadi perubahan perilaku menjadi hiperaktif, tingkat kecemasan akan meningkat dan mengakibatkan peningkatan kepekaan terhadap stress<sup>10</sup>. Menurut Della *et al.* (2020) sitokin pro inflamasi (IL-6, IL-1 $\beta$ ) meningkat secara signifikan ketika tikus mengalami stres sehingga dapat menimbulkan efek pada sel hati, berupa degenerasi hepatosit dan steatosis, serta inflamasi<sup>11</sup>.

Pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang merupakan kelompok tikus yang diinduksi aspirin 200 mg/kgBB memiliki rata – rata kerusakan hati yang paling tinggi. Kerusakan tersebut berupa terdapatnya degenerasi pada hepatosit, dan nekrosis hepatosit, dan terdapat serbuk sel radang dalam jumlah besar. Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan hati akibat toksin yang bersifat sementara (*reversible*) yaitu apabila paparan toksin dihentikan sel masih dapat pulih atau normal kembali. Perubahan sitoplasma sel karena cairan sel bertambah dan membengkak, tetapi inti sel dapat mempertahankan integritas selama sel tidak mengalami cedera yang parah merupakan tanda degenerasi..<sup>12</sup> Aspirin dapat menyebabkan disfungsi mitokondria melalui jalur oksidasi beta. Kerusakan mitokondria dapat memicu nekrosis hati dan / atau apoptosis, yang mengarah pada aktivasi jalur pensinyalan kematian sel seperti JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) ketika ambang kematian mitokondria dilampaui<sup>12</sup>.

Degenerasi parenkimatosia merupakan degenerasi teringan yang ditandai dengan terjadi kekeruhan, pembekakan sitoplasma dan sitoplasma bergranula. Terjadinya degenerasi parenkimatosia dikarenakan sel yang terkena jejas tidak mampu mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel sehingga mengalami pembengkakan dan nampak bergranula. Degenerasi hidropik merupakan degenerasi yang ditandai dengan sitoplasma mengalami vakuolisasi dan vakuola-vakuola

nampak jernih. Degenerasi hidropik merupakan kondisi dimana sel menerima cairan lebih banyak dari normalnya dan terakumulasi dalam sitoplasma sel sehingga sitoplasma sel membengkak<sup>13</sup>.

Nekrosis merupakan salah satu jenis kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Secara mikroskopis, pada nekrosis terjadi perubahan inti sel yaitu hilangnya gambaran kromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (piknosis), inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat tidak nyata (kariolisis). Nekrosis pada hati dapat juga disebabkan oleh pengaruh langsung dari agen yang bersifat toksik seperti toksin kuman maupun zat kimia (nekrosis toksopatik) Nekrosis merupakan salah satu jenis kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Secara mikroskopis, pada nekrosis terjadi perubahan inti sel yaitu hilangnya gambaran kromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (piknosis), inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), inti tidak lagi mengambil warna banyak karena itu pucat tidak nyata (kariolisis). Nekrosis pada hati dapat juga disebabkan oleh pengaruh langsung dari agen yang bersifat toksik seperti toksin kuman maupun zat kimia (nekrosis toksopatik)<sup>14</sup>.

Kelompok perlakuan 2 (P2) merupakan kelompok yang diinduksi aspirin dengan dosis 200 mg/kgBB selama 14 hari kemudian diinjeksikan 0,075 mL sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara intramuskular. Berdasarkan uji *Mann-Whitney* antara kelompok P1 dan P2 ( $p=0,199$ ), pada kelompok perlakuan 2 (P2) tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (P1), meskipun tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan, pada kelompok perlakuan P2 sudah tidak ditemukan lagi adanya serbuk sel radang. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Weiss dan Dahlke (2019) yaitu MSC dapat mengatur respon imun adaptif dan bawaan dengan menghambat sel T dan sel dendritik, mengurangi aktivasi dan proliferasi sel B, mempromosikan produksi sel T (Treg)

*regulatory*, dan menghambat proliferasi dan sitotoksitas dari sel *Natural Killer* (Sel NK). Setelah menyuntikkan UC-MSC (*Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells*) tingkat IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan sel T CD8 + dalam darah perifer menurun secara signifikan, yang menghasilkan perbaikan cedera hati<sup>15</sup>.

Meskipun MSC (*Mesenchymal Stem Cells*) cenderung untuk mengatur sel imun dengan mengeluarkan faktor terlarut dan kontak antar sel. MSC dapat mengatur respon imun adaptif dan bawaan dengan menghambat sel T dan sel dendritik, mengurangi aktivasi dan proliferasi sel B, mempromosikan produksi sel T (Treg) *regulatory*, dan menghambat proliferasi dan sitotoksitas dari sel *Natural Killer* (Sel NK). Kadar TGF- $\beta$  dan IL-10 dalam serum meningkat secara signifikan setelah menyuntikkan UC-MSC (*Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells*). TGF- $\beta$  memang memiliki fungsi perbaikan jaringan, namun perbaikan jaringan yang menjadi fungsi dari TGF- $\beta$  adalah perbaikan jaringan dengan teknik fibrosis setelah sel mengalami apoptosis, TGF- $\beta$  menstimulasi peningkatan sintesis sitokrom c pada sel yaitu merupakan protein pro apoptosis, sehingga sel mengalami apoptosis, kemudian TGF- $\beta$  melakukan perbaikan jaringan melalui pembentukan fibrosis yang diawali dengan angiogenesis<sup>16</sup>.

Hal ini dapat menjadi alasan mengapa tidak terjadi perbedaan yang cukup signifikan pada kelompok yang tidak diinjeksikan sel punca mesenkimal (P1) dengan kelompok yang diinjeksikan sel punca mesenkimal secara intramuskular (P2). Rute pemberian dengan menginjeksikan sel punca mesenkimal tali pusat manusia langsung ke target organ terbukti lebih efektif dibandingkan dengan pemberian injeksi secara intramuskular, dikarenakan pemberian injeksi secara intramuskular dinilai dapat mengurangi keefektifan distribusi sel menuju organ yang membutuhkan perbaikan<sup>17</sup>.

## Simpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap

perbaikan dari histopatologi hati tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hati tikus putih jantan yang diinduksi aspirin. meskipun berdasarkan uji statistic *Post Hoc Mann Whitney* perbedaan yang dihasilkan tidak begitu signifikan antara yang diberikan injeksi sel punca (P1) dengan yang tidak diinjeksikan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (P2) ( $p=0,199$ )

## Daftar Pustaka

1. Xie K, Liu L, Chen J, Liu F. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improve hepatic ischemia reperfusion injury via delivering miR-1246. *Cell Cycle*. 2019;18(24):3491-3501.
2. Lala V, Goyal A, Minter DA. Liver function tests. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2021.
3. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):1-22.
4. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature. *Drug Saf*. 2019;42(3):365-387.
5. Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230-2241.
6. Darr U, Sussman NL. Drug-induced liver injury in the setting of analgesic use. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):121-129.
7. Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med*. 2018;130(2):188-199.
8. Azzopardi JI, Blundell R. the use of umbilical cord stem cells as a form of treatment. Published online 2018.
9. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):1-22.
10. Fitmawati F, Titrawani T, Safitri W. Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *EKOTONIA J Penelit*

- Biol Bot Zool Dan Mikrobiol.* 2018;3(1):11-19.
11. Della Torre S. Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: relevance of estrogen signaling. *Front Endocrinol.* 2020;11:572490.
  12. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells—a review. *Biotechnol Adv.* 2018;36(4):1111-1126.
  13. Situmorang PC, Ilyas S, Hutahaean S, Rosidah R. Effect of nanoherbal andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium*) and extra virgin olive oil combination on preeclamptic rats liver histology. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(14):2226.
  14. Driscoll J, Patel T. The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. *J Gastroenterol.* 2019;54(9):763-773.
  15. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol.* 2019;10:1191.
  16. Hassan G, Kasem I, Antaki R, Mohammad MB, AlKadry R, Aljamali M. Isolation of umbilical cord mesenchymal stem cells using human blood derivatives accompanied with explant method. *Stem Cell Investig.* 2019;6.
  17. Tayebi B, Babaahmadi M, Pakzad M, et al. Standard toxicity study of clinical-grade allogeneic human bone marrow-derived clonal mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):1-18.