

Pengaruh Injeksi Intramuskular Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia terhadap Gambaran Histopatologi Lambung pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang diinduksi Aspirin

Ihsan Anas¹, Evi Kurniawaty², Fitria Saftarina³, Anggraeni Janar Wulan⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Ulkus gaster adalah terputusnya kontinuitas mukosa lambung yang disebabkan karena berbagai faktor, salah satunya adalah penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) seperti aspirin. Sel punca mesenkimal sebagai alternatif merupakan sumber penting untuk perbaikan dan regenerasi jaringan yang rusak. Untuk mengetahui pengaruh injeksi intramuskular ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galu *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin. Penelitian ini menggunakan 27 tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok kontrol (K) diberi akuades dan injeksi NaCl 0,9%, P1 diberi aspirin 200 mg/kgBB per oral selama 14 hari dan injeksi NaCl 0,9%, P2 diberi aspirin 200 mg/KgBB per oral selama 14 hari dan injeksi 75 µL sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara intramuskular pada hari 14 dan 28. Rerata skor kerusakan mukosa lambung adalah K=0,13; P1=1,22; P2=1,18 Data analisis dengan Uji Non-Parametrik *Kruskal-Wallis*, diperoleh penelitian bermakna $p=0,000$, dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* diperoleh adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok K&P1, K&P2 sedangkan P1&P2 tidak memperoleh perbedaan yang signifikan. Terdapat pengaruh injeksi intramuskular ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

Kata kunci: Aspirin, sel punca mesenkimal, histopatologi lambung.

The Effect of Intramuscular Injection of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell to Gastric Histopathological Appearance in *Sprague Dawley* White Rat (*Rattus Norvegicus*) that Induced by Aspirin

Abstract

Gastric ulcer is the continuation of gastric mucosa continuity caused by various factors, one of which is the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin. Mesenchymal stem cells as an alternative are important sources for repair and regeneration of damaged tissue. To determine the effect of intramuscular injection of human umbilical mesenchymal stem cell extracts to gastric histopathological appearance in *Sprague dawley* white rat (*Rattus norvegicus*) that induced by aspirin. This study used 27 white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain which were divided into three groups. The control group (K) was given distilled water and 0.9% NaCl injection, P1 was given aspirin 200 mg / kgBB orally for 14 days and NaCl injection was 0.9%, P2 was given aspirin 200 mg / KgBB orally for 14 days and intramuscular injection of 75 µL stem cells of human umbilical cord on days 14 and 28. The mean score of gastric mucosal damage was K=0.13; P1=1.22; P2=1.18 Data analysis with the *Kruskal-Wallis* Non-Parametric Test, obtained significant research $p=0,000$, followed by the *Mann-Whitney* post hoc test obtained a significant difference in the groups K&P1, K&P2 while P1&P2 did not get a significant difference. There is an effect of intramuscular injection of human umbilical mesenchymal stem cell extracts on the histopathological picture of the white rat (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain.

Keywords: Aspirin, mesenchymal stem cells, gastric histopathology

Korespondensi : Ihsan Anas | Alamat Jl. Abdul Muis 8 No. 9A, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung | HP 089670146627 email: ihsananas0@gmail.com

Pendahuluan

Indonesia sampai saat ini masih berhadapan dengan masalah tiga beban penyakit (*triple burden of disease*). Penyakit menular masih menjadi masalah yang ditandai dengan seringnya terjadi kejadian luar biasa

(KLB) penyakit menular baik penyakit menular lama (*re-emerging diseases*) maupun penyakit menular baru (*new-emerging diseases*). Disamping itu, berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, 2013, dan 2018 penyakit tidak menular (PTM)

menunjukkan adanya kecenderungan semakin meningkat dan fenomena ini diprediksi akan terus berlanjut.¹

Salah satu penyakit tidak menular yang sering dijumpai adalah dispepsia. Beberapa ahli berpendapat bahwa sebanyak 15-30% orang dewasa pernah mengalami dispepsia.² Prevalensi dispepsia pada Negara Barat dan Asia diperkirakan mencapai 20-30% dan 8-23%.³ Kasus dispepsia di pelayanan kesehatan Indonesia mencakup 30% dari pelayanan dokter umum dan 60% dari pelayanan dokter spesialis gastroenterologi.⁴

Dispepsia merupakan rasa tidak nyaman yang berasal dari daerah abdomen bagian atas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat berupa salah satu atau beberapa gejala berikut, yaitu: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, rasa kembung pada saluran cerna atas, mual, muntah, dan sendawa.⁵ Hasil endoskopi pada 100 pasien dispepsia yang dilakukan oleh Heidarloo et al. (2019) menunjukkan hasil 54% mengalami gastritis antral, 20% ulkus peptik, 43% esofagitis, 5% metaplasia gaster, 15% prepyloric ulcer, dan 18% ulkus duodenum.⁶

Gastritis adalah proses inflamasi atau gangguan kesehatan yang disebabkan oleh faktor iritasi dan infeksi pada mukosa lambung. Gastritis yang tidak diatangi dengan adekuat dapat berkembang menjadi ulkus gaster.⁷ Ulkus gaster terjadi ketika keseimbangan antara faktor agresif (obat anti inflamasi non steroid (OAINS), infeksi *H. pylori*, alkohol, garam empedu, asam, pepsin) dan faktor defensif (prostaglandin, mukus, bikarbonat, aliran darah) terganggu.⁸

Penggunaan OAINS jangka panjang seperti aspirin dapat memengaruhi keseimbangan faktor agresif dan defensif karena aspirin bekerja dengan cara menghambat menghambat enzim *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2).⁹ Penghambatan kerja enzim COX-1 pada saluran pencernaan menyebabkan penurunan sekresi prostaglandin yang mengakibatkan efek sitoprotektif terhadap mukosa berkurang, hal ini akan menyebabkan mukosa akan lebih rentan untuk mengalami kerusakan.¹⁰

Dewasa ini banyak penelitian yang berfokus pada terapi alternatif. Salah satu terapi yang sedang dikembangkan adalah terapi sel punca. Terapi sel punca dapat memperbaiki atau mengganti sel yang rusak sehingga mempercepat proses perbaikan jaringan tubuh.¹¹ Sel punca memiliki potensi tinggi untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel yang berbeda. Di banyak jaringan sel punca berfungsi sebagai sistem perbaikan jaringan internal oleh karena kemampuan proliferasi dan diferensiasinya tersebut. Sel punca dibedakan menjadi dua tipe, yaitu sel punca embrionik dan non-embrionik.¹²

Sel punca non-embrionik dapat ditemukan diberbagai organ salah satunya adalah tali pusat manusia. Tali pusat manusia memiliki struktur *wharton's jelly* yang mengandung sel punca mesenkimal, selain itu darah pada tali pusat juga mengandung sel punca mesenkimal dan sel punca hematopoetik.¹² isolasi sel punca pada tali pusat cenderung lebih tidak invasif dibanding isolasi dari sumber lain, selain itu sel punca yang berasal dari tali pusat memiliki potensi yang lebih tinggi dibanding dari bagian tubuh lain.^{12,13}

Penelitian yang dilakukan oleh Rashed et al (2016) melaorkan bahwa injeksi 10⁶ sel punca atau setara dengan 75 µL terbukti membantu perbaikan jaringan gaster pada tikus putih. Sel punca mampu menurunkan infiltrasi sel radang dan kongesti, serta meningkatkan ketebalan mukosa gaster.^{14,15}

Frekuensi dan dosis pemberian injeksi sel punca perlu diperhatikan karena akan mempengaruhi efektivitas perbaikan jaringan. Sebuah penelitian mengatakan bahwa frekuensi injeksi sel punca dinilai lebih penting daripada besarnya dosis injeksi. Pada kelompok yang diinjeksi sel punca dosis rendah dengan frekuensi dua kali didapatkan pembentukan pembuluh darah, serta menurunkan luas fibrosis dan jumlah sel apoptosis lebih signifikan dibanding kelompok yang diinjeksi dosis tinggi dengan frekuensi satu kali.¹⁶

Injeksi sel punca mesenkimal secara intramuskular dinilai lebih tidak invasif dibandingkan dengan pemberian intravena.

Injeksi intramuskular tidak menyebabkan gangguan fungsi jantung, ginjal, dan hati. Selain itu, injeksi intramuskular memberikan waktu tinggal yang lebih lama bagi sel punca.^{15,16} Berdasarkan penelitian tersebut injeksi intramuskular diharapkan menghadirkan alternatif yang bermanfaat untuk mencapai manfaat klinis.

Metode

Rancangan penelitian yang digunakan peneliti adalah eksperimental dengan metode *post-test only control group*. Penelitian eksperimental ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2019 – Januari 2020. Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan menggunakan hewan uji coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* sejumlah 30 ekor yang dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K), Perlakuan 1 (P1), dan Perlakuan 2 (P2), dengan masing – masing kelompok berjumlah 10 ekor tikus yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dirandomisasi menggunakan teknik *simple random sampling*.

Kelompok kontrol (K) merupakan kelompok yang diberi akuades per oral dan injeksi NaCl 0,9%. Kelompok perlakuan 1 (P1) merupakan kelompok yang diinduksi aspirin per oral dengan dosis 200 mg/KgBB selama 14 hari dan injeksi NaCl 0,9%. Kelompok perlakuan 2 (P2) merupakan kelompok yang diinduksi aspirin per oral dengan dosis 200 mg/KgBB selama 14 hari dan injeksi intramuskular 75 µL sel punca mesenkimal tali pusat dengan pada hari ke 14 dan 28. Setelah hari ke-42 hewan uji coba diterminasi dan diambil lambungnya untuk selanjutnya dilakukan pembuatan dan pembacaan preparat histopatologi.

Kriteria inklusi dari hewan uji coba diantaranya adalah sampel yang digunakan harus tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berjenis kelamin jantan. Selain itu juga harus memiliki berat badan normal (150 – 200 gram) dengan usia berkisar

antara 8 – 10 minggu. Tikus sehat ditandai dengan pada pengamatan visual tampak sehat, rambut tidak rontok, dan bergerak aktif.

Kriteria eksklusi dari hewan uji coba adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang terdapat kelainan anatomis (cacat fisik), kelainan pada bagian kulit, dan kelainan pertumbuhan rambut, penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium, mati selama masa pemberian perlakuan.

Variabel bebas penelitian ini adalah injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kerusakan lambung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin yang dinilai melalui gambaran histopatologisnya.

Hasil

1. Gambaran Histopatologi Lambung

a. Kelompok Kontrol (K)

Gambaran histopatologi lambung kelompok kontrol secara umum menunjukkan gambaran normal mukosa lambung, hanya terdapat sedikit bagian yang mengalami deskuamasi epitel. Deskuamasi ditemukan pada enam lapang pandang dari total 45 lapang pandang. Tidak ditemukan adanya sel radang, erosi, atau ulserasi pada lapisan mukosa lambung.

b. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Gambaran histopatologi lambung kelompok perlakuan 1 menunjukkan adanya deskuamasi dan erosi epitel mukosa lambung. Deskuamasi ditemukan pada 23 lapang pandang dan erosi pada 16 lapang pandang dari total 45 lapang pandang. Tidak ditemukan adanya ulserasi.

c. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

Gambaran histopatologi lambung kelompok perlakuan 2 masih menunjukkan adanya deskuamasi dan erosi epitel mukosa lambung. Deskuamasi ditemukan pada 31 lapang pandang dan erosi pada 11 lapang pandang dari total 45 lapang

pandang. Meskipun demikian, tidak ditemukan adanya ulserasi. Secara

umum, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok P1 dan P2.

Tabel 1. Skor tingkat kerusakan mukosa lambung

Kelompok	Preparat	Lapang Pandang					Total	Rerata skor kerusakan per sampel	Rerata skor kerusakan
		1	2	3	4	5			
Kontrol	1	0	0	1	0	0	1	0.2	0.13
	2	0	1	0	0	0	1	0.2	
	3	1	0	0	0	0	1	0.2	
	4	0	0	0	0	0	0	0	
	5	0	0	0	1	0	1	0.2	
	6	0	0	0	0	1	1	0.2	
	7	0	0	0	0	1	1	0.2	
	8	0	0	0	0	0	0	0	
	9	0	0	0	0	0	0	0	
P1	1	1	2	1	2	0	6	1.2	1.22
	2	1	2	1	2	1	7	1.4	
	3	2	1	2	2	1	8	1.6	
	4	0	2	1	1	0	4	0.8	
	5	1	1	2	1	1	6	1.2	
	6	1	0	1	2	1	5	1	
	7	1	2	2	1	1	7	1.4	
	8	1	2	0	2	2	7	1.4	
	9	1	1	0	1	2	5	1	
P2	1	1	2	1	1	1	6	1.2	1.18
	2	1	1	1	2	1	6	1.2	
	3	2	1	1	1	1	6	1.2	
	4	1	1	1	0	1	4	0.8	
	5	1	2	1	1	1	6	1.2	
	6	1	1	0	1	1	4	0.8	
	7	1	1	0	2	2	6	1.2	
	8	2	1	2	2	1	8	1.6	
	9	1	1	2	2	1	7	1.4	

2. Analisis Histopatologi Lambung

Berdasarkan hasil pengamatan gambaran histopatologi lambung tikus yang diinduksi aspirin dan diberikan injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia, integritas epitel mukosa lambung dinilai menggunakan skor Barthel Manjal di lima lapang pandang dalam perbesaran 400x. Berikut adalah tabel hasil analisis berupa skoring kerusakan lambung pada masing-masing kelompok pada tabel 1.

Analisis gambaran histopatologi kerusakan lambung tikus yang didapatkan dari total kerusakan mukosa lambung dari lima lapang pandang, kemudian dilakukan

uji deskriptif pada masing-masing kelompok, sehingga didapatkan nilai rerata skor kerusakan lambung kelompok kontrol (K) yang hanya diberi akuades per oral dan dan injeksi NaCl 0,9% yaitu sebesar 0,13; pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang hanya diberikan aspirin per oral dengan dosis 200 mg/KgBB selama 14 hari dan injeksi NaCl 0,9% yaitu sebesar 1,22; serta pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan aspirin per oral dengan dosis 200 mg/KgBB selama 14 hari dan kemudian diinjeksikan sel punca mesenkimal darah tali pusat manusia pada hari ke-14 dan ke-28 dengan dosis 75

μ L secara intramuskular yaitu sebesar 1,18.

Total skor kerusakan lambung pada masing-masing sampel kemudian dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk menilai kenormalan distribusi datanya. Uji *Shapiro-Wilk* dilakukan karena jumlah sampel yang diteliti ≤ 50 . Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dapat disajikan pada tabel 2.

Uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dianggap bermakna apabila $p > 0,05$. Namun, pada hasil uji normalitas yang telah dilakukan diatas didapatkan nilai $p < 0,05$. Sehingga data secara menyeluruh tidak terdistribusi normal. Karena data tidak terdistribusi normal, maka selanjutnya dilakukan transformasi data. Setelah transformasi data, kemudian dilanjutkan kembali dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*.

Tabel 2. Hasil uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk*

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i> (p sig)
KK	0,000
P1	0,663
P2	0,094

Setelah dilakukan transformasi data dengan Log10 dan diuji normalitas kembali, didapatkan nilai $p = 0,000$ pada kelompok K; $p = 0,781$ pada kelompok P1; serta $p = 0,000$ pada kelompok P2. Berdasarkan data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa data masih tidak terdistribusi normal. Oleh sebab itu, uji hipotesis tidak dapat menggunakan uji parametrik *One-way ANOVA* sehingga menggunakan uji alternatif non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*.

Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dari hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin.

Selanjutnya dilakukan analisis Post Hoc untuk melihat hubungan pada masing-masing kelompok sampel. Analisis *Post Hoc* untuk uji *Kruskal-Wallis* yaitu *Mann Whitney*.

Berdasarkan uji *post hoc Mann Whitney* dapat 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 ($p = 0,680$).

Tabel 3. Hasil uji *Mann Whitney* kerusakan mukosa lambung pada tiap kelompok

Kelompok	K	P1	P2
K	-	0,000	0,000
P1	0,000	-	0,680
P2	0,000	0,680	-

Pembahasan

Hasil pengamatan secara mikroskopis menunjukkan hasil rerata skor kerusakan lambung pada kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2) berturut-turut adalah 0,13; 1,22; dan 1,18 yang menunjukkan bahwa injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin.

Hasil pengamatan preparat yang dilakukan secara mikroskopis didapatkan bahwa kelompok kontrol (K) yang hanya diberi akuades per oral dan injeksi NaCl 0,9% memiliki kerusakan mukosa lambung paling rendah dengan rerata skor kerusakan mukosa lambung sebesar 0,13. Akuades yang diberikan pada kelompok kontrol bukan merupakan bahan iritan yang dapat merusak mukosa lambung. Namun, berdasarkan hasil pengamatan didapatkan enam dari sembilan sampel tikus pada kelompok kontrol mengalami deskuamasi epitel mukosa lambung di salah satu lapang pandang dari total lima lapang pandang yang diamati. Deskuamasi epitel ditandai dengan adanya pengelupasan sel epitel superfisial, hal ini merupakan salah satu dampak akibat menurunnya sekresi mukus yang merupakan faktor defensif pada mukosa lambung. Penurunan faktor defensif mukosa lambung dapat disebabkan oleh *psychosocial stressor*

yang bisa diperoleh dari keadaan lingkungan tempat tinggal dan perlakuan pada tikus, ataupun respon dari tikus akibat trauma mekanik dari sonde lambung. Stres tersebut menyebabkan pelepasan enzim angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah akibatnya organ mengalami iskemia. Kondisi iskemia akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan penurunan produksi mukus sitoprotektif, serta menyebabkan kematian sel.^{17,18}

Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang merupakan kelompok tikus yang diberikan aspirin per oral 200 mg/KgBB dan diinjeksi NaCl 0,9% memiliki rerata skor kerusakan mukosa lambung yang paling tinggi, yaitu 1,22. Kerusakan tersebut meliputi deskuamasi dan erosi pada epitel. Tingginya kerusakan epitel pada kelompok P1 disebabkan oleh pemberian aspirin yang dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) sehingga dapat menurunkan produksi prostaglandin. Prostaglandin diperlukan dalam mekanisme pertahanan mukosa lambung seperti sekresi mukus-bikarbonat, regenerasi epitel, dan aliran pembuluh darah. Penurunan prostaglandin akan mengganggu fungsi pertahanan tersebut sehingga mukosa lambung akan lebih mudah untuk mengalami kerusakan.^{9,19}

Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang merupakan kelompok tikus yang diberikan aspirin per oral 200 mg/KgBB dan diinjeksikan 75 µL sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara intramuskular pada hari ke-14 dan ke-28 memiliki skor kerusakan sebesar 1,18. Kerusakan mukosa lambung pada kelompok P2 meliputi deskuamasi dan erosi epitel. Berdasarkan skor kelompok P2 memiliki skor yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1 hal tersebut menunjukkan bahwa injeksi intramuskular sel punca tali pusat manusia memiliki pengaruh dalam perbaikan mukosa lambung. Sel punca mampu meregulasi proses perbaikan jaringan seperti menekan inflamasi melalui pelepasan IL-10, TGF-β, dan HGF. Penekanan pada proses inflamasi dapat mempercepat proses perbaikan jaringan menuju ke fase regenerasi jaringan. Sel punca juga mampu mengeluarkan

bFGF, PDGF, dan VEGF yang meningkatkan aktivitas angiogenesis sehingga suplai darah ke jaringan menjadi lebih baik. Selain itu, sel punca mampu mempercepat proses *remodelling* matriks ekstraselular, proliferasi fibroblas, dan re-epitelisasi melalui pelepasan TGF, FGF-2, PDGF, dan EGF.^{12,13} Hal ini sejalan dengan penelitian Wang et al. (2015) yang mengatakan bahwa pemberian sel punca pada tikus putih memberikan efek regeneratif pada mukosa lambung. Pada kelompok yang diberikan sel punca memiliki ketebalan mukosa yang lebih tebal dan lebih sedikit sel kelenjar yang berdilatasi. Efek ini timbul melalui pelepasan berbagai zat aktif seperti VEGF oleh sel punca yang mampu meningkatkan angiogenesis sehingga suplai darah lebih baik.²⁰

Berdasarkan hasil uji *post hoc Mann-Whitney* antara kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil $p=0,680$. Hasil ini menandakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut. Pemberian sel punca melalui rute intramuskular memiliki kelebihan seperti prosedur yang tidak invasif dan masa tinggal sel punca yang lebih.^{15,16} Namun, pemberian sel punca melalui injeksi intramuskular memiliki efektivitas yang lebih rendah dalam distribusi sel menuju organ yang membutuhkan perbaikan dibandingkan dengan rute pemberian lokal ke jaringan rusak ataupun secara intravena.²¹ Selain itu, sel punca yang berasal dari darah tali pusat cenderung lebih sulit untuk diisolasi karena konsentrasinya yang rendah terutama pada tali pusat yang didapatkan dari kehamilan aterm.²² Kedua hal tersebut dapat mengurangi efek terapi dari sel punca sehingga perbaikan jaringan pada mukosa lambung tidak signifikan.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh injeksi intramuskular sel punca darah tali pusat manusia terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin, walaupun berdasarkan uji statistik *Post Hoc Mann Whitney* perbedaan yang dihasilkan tidak begitu signifikan antara yang diberikan injeksi sel punca (P2) dengan

yang tidak diinjeksikan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (P3) ($p=0,680$).

Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2019.
2. Djojoningrat D. Dispepsia Fungsional. Dalam: Sudoyo AW, Setiati S, Alwi I, Simadirata M, Setiyohadi B, Syam AF Editor. Buku Ajar: Ilmu Penyakit Dalam. Edisi Ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014.
3. Tria, A. et al. Kejadian sindrom dispepsia pada perawat di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majority*. 2019; 8: 27–32.
4. Arsyad, R. P., Irmainsi and Hidayaturrani. Hubungan sindroma dispepsia dengan prestasi belajar pada siswa kelas XI SMAN 4 Banda Aceh. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Biomedis*. 2018; 4(1): 36–42.
5. Kasper, D. L., Braunwald, E., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. L., dan Fauci, A. S. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2018.
6. Heidarloo, A. J. et al. Evaluation of the endoscopic findings in patients with dyspepsia. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. 2019; 7(1): 12–7.
7. Kuna, L. et al. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(2): 179.
8. Sanusi I.A. Buku ajar gastroenterologi. Edisi ke-1. Jakarta: Interna Publishing; 2011.
9. Katzung, B. G., Masters, S. B., dan Trevor, A. J. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill; 2017.
10. Drini, M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber*. 2017; 40(3): 91–3.
11. Berger, A. C., Beachy, S. H., Olson, S., dan Policy, S. *Stem Cell Therapies: Opportunities for Ensuring the Quality and Safety of Clinical Offerings*. Washington DC: The National Academy Press; 2014.
12. Putra, A. *Basic Molecular Stem Cell*. Semarang: Unissula Press; 2019.
13. Kurniawaty, E., Silvia A., Kholis A., dan Soraya R. Manfaat tali pusat sebagai terapi. Bandar Lampung: AURA Publishing; 2018.
14. Rashed, L., Gharib, D. M., Hussein, R. E., Tork, O., & Abusree, A. Combined effect of bone marrow derived mesenchymal stem cells and nitric oxide inducer on injured gastric mucosa in a rat model. *Tissue and Cell*. 2016; 48(6): 644–652.
15. Braid, L. R., Wood, C. A., Wiese, D. M., dan Ford, B. N. Intramuscular administration potentiates extended dwell time of mesenchymal stromal cells compared to other routes. *Cytotherapy*. 2018; 20(2): 232–44.
16. Mao, C., Hou, X., Wang, B., Chi, J., Jiang, Y., Zhang, C., dan Li, Z. Intramuscular injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function in dilated cardiomyopathy rats. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017; 8(1): 1–10.
17. Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*. 2014; 94(2): 329–354.
18. Zakaria, Z. A., Balan, T., Azemi, A. K., Omar, M. H., Mohtarrudin, N., Ahmad, Z., et al. Mechanisms of action underlying the gastroprotective effect of ethyl acetate fraction obtained from the crude methanolic leaves extract of *Muntingia calabura*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016; 16(1): 1–17.
19. Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., K., M. S., Setiyohadi, B., dan Syam, A. F. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
20. Wang, G., Li, C., Fan, X., Li, B., Xiao, W., dan Jin, L. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on gastric ulcer repairing. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*. 2015; 29(7): 889–92.
21. Jin, J. F., Zhu, L. L., Chen, M., Xu, H. M., Wang, H. F., Feng, X. Q., Zhou, Q. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 923–942.

22. Meyer, U., Meyer T., Handschel J., Wiesmann H. P. Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine. Berlin: Springer; 2009.