



Pengaruh Pemberian Human *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells* terhadap Gambaran Histopatologi Sel Hepatosit yang Diinduksi Aluminium Klorida

Fajriana Anggun Putri Amran¹, Nita Afriani², Dolly Irfandy³, Eryati Darwin⁴, Yenita⁵, Eka Nofita⁴, Tofrizal⁵

¹ S1 Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

² Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Telinga Hidung Tenggorokan, Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁵ Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Aluminium klorida (AlCl_3) adalah zat hepatotoksik yang dapat ditemukan dalam air, udara, serta berbagai bahan makanan, sehingga manusia berpotensi terpapar setiap hari. Paparan kronis AlCl_3 diketahui menimbulkan akumulasi pada hepar yang berujung pada kerusakan hepatosit. Gambaran histopatologi khas akibat paparan toksik ini meliputi degenerasi hidropik, piknosis, karioreksis, kariolisis, dan nekrosis. Dengan *Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (HWJ-MSCs), yang berasal dari jaringan mucoid plasenta, memiliki sifat multipotent, regenerative dan imunomodulator, sehingga berpotensi memperbaiki kerusakan hepatosit.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian HWJ-MSCs terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang diinduksi aluminium klorida

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium dengan desain Post Test Only Control Group dilakukan pada 18 ekor tikus wistar jantan. Hewan dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol negatif, kontrol positif dengan induksi AlCl_3 dan perlakuan dengan induksi AlCl_3 ditambah pemberian HWJ-MSCs. Hepar difiksasi, diproses histologis, dan diwarnai menggunakan H&E. Presentase kerusakan hepatosit dinilai pada tiga lapangan pandang dengan pembesaran 400x

Hasil: Rerata kerusakan hepatosit adalah 1,7% pada kontrol negatif, 68,7% pada kontrol positif, dan 35,8% pada kelompok perlakuan. Tampak perbaikan gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol kontrol positif.

Kesimpulan: Pemberian HWJ-MSCs berpotensi menurunkan kerusakan hepatosit akibat induksi AlCl_3 meskipun dosis yang diberikan belum cukup untuk mengembalikan kondisi sel hepatosit normal.

Kata kunci: Aluminium Klorida, *Human Wharton's jelly Mesenchymal Stem Cells*, Sel Hepatosit

Abstract

Background: Aluminum chloride (AlCl_3) is a chemical compound widely found in the environment through food, water, and air, exposing humans to potential daily intake. Chronic exposure leads to hepatic accumulation and hepatocyte damage. The typical histopathological changes caused by this toxicant include hydropic degeneration, pyknosis, karyorrhexis, karyolysis, and necrosis. Human wharton's jelly mesenchymal stem cells (HWJ-MSCs), derived from the umbilical cords's mucous connective tissue, possess multipotent, regenerative, and immunomodulatory properties, making them a potential candidate to repair hepatocyte injury.

Objective: This study aimed to analyze the effect of HWJ-MSCs administration on the histopathological features of hepatocytes in rats induced with aluminium chloride.

Methods: An experimental laboratory study using a Post Test Control Group design was conducted on 18 male wistar rats. The animals were divided into three groups: negative control, positive control induced with AlCl_3 , and treatment group induced with AlCl_3 and administered HWJ-MSCs. Livers were fixed, processed histologically, and stained with H&E. Hepatocyte damage was assessed in three random fields at 400x magnification and expressed as the percentage of damaged cells.

Results: The mean hepatocyte damage was 1,7% in the negative control, 68,7% in the positive control, and 35,8% in the treatment group. Histopathological improvement was observed in the treatment group with the positive control.

Conclusion: HWJ-MSCs demonstrated potential in reducing hepatocyte damage induced by AlCl_3 , although the administered dose may not fully restore hepatocyte cell conditions to normal.

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Aluminium klorida bersifat hepatotoksik dan menyebabkan disfungsi hati.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Pengaruh pemberian HWJ-MSCs terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aluminium klorida.

Keywords: Aluminum Chloride, Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells, Hepatocyte Cells

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +625278516960

E-mail: nita.afriani28@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: February 23rd, 2025

Revised: September 13th, 2025

Available online: September 28th, 2025

Pendahuluan

Aluminium klorida dengan rumus kimia $AlCl_3$ merupakan senyawa kimia yang terdiri dari dua unsur utama yakni aluminium dan klorin.¹ Air, udara dan berbagai jenis makanan memiliki kandungan aluminium di dalamnya.^{2,3} Aluminium tersebut dapat masuk ke dalam tubuh manusia dengan melalui berbagai cara, baik secara ingesti, inhalasi maupun absorpsi dermal.² Menurut the joint world health organization (WHO) expert committee on food additives (JECFA) tahun 2011, batas konsumsi aluminium yang dapat ditoleransi adalah 2 mg/kgBB per minggu.⁴

Pada kenyataannya kadar aluminium yang dikonsumsi secara harian jauh melebihi standar yang telah ditetapkan. Sebuah penelitian yang dilakukan di China pada tahun 2019 mengungkapkan bahwa kadar rata-rata aluminium dalam sampel makanan selama periode 6 tahun mencapai 111.97 ± 265.26 mg/kg. Sebanyak 21.14% dari sampel makanan bahkan melampaui batas residu aluminium yang telah direkomendasikan, yaitu 100 mg/kg. Asupan aluminium rata-rata tertinggi dalam makanan mencapai 83.61 mg/hari pada orang dewasa dan 18.19 mg/kg berat badan per minggu pada anak-anak.⁵

Kadar yang tinggi dalam serum ini dapat mengakibatkan adanya akumulasi aluminium di jaringan tubuh, dimana tulang, otak dan hati merupakan lokasi tersering didapatkan akumulasi aluminium.⁶ Hati merupakan organ kelenjar terbesar dalam tubuh manusia yang tersusun oleh beberapa komponen yaitu sel parenkim, kebanyakan adalah sel hepatosit yang menyusun sekitar 80% dari volume total hati dan sel non-parenkim yang terdiri dari sel stelata, sel sinusoid endotel hati, dan sel makrofag seperti sel Kupffer.^{7,8}

Hepatosit memiliki peran yang penting untuk menjaga keberlangsungan hidup manusia karena fungsinya dalam pengaturan metabolisme, detoksifikasi endo dan xenobiotik, memproduksi

protein sikulasi yang penting, dan menghasilkan aliran asam empedu.⁹ Beberapa etiologi yang dapat menyebabkan kerusakan sel hepatosit adalah infeksi, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), *alcoholic liver disease* (ALD), *autoimmune liver disease*, *drug induced liver injury* (DILI), dan karena bahan kimia yang bersifat hepatotoksik, salah satunya adalah aluminium.^{10,11}

Hati menyimpan sekitar 3% dari seluruh aluminium yang terdistribusi dalam tubuh. Di dalam hati, aluminium disimpan di seluruh sel hati terkecuali pada sel Kupffer.¹² Paparan aluminium dapat menyebabkan menurunnya aktivitas kompleks rantai transport electron IV dan kadar *adenosine triphosphate* (ATP), mengganggu proses transkrip *deoxyribonucleate acid* (DNA), ditampilkan sebagai ekspresi *messenger RNA* (mRNA) yang dihambat dari *nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen* (NADH) dehydrogenase 1, NADH dehydrogenase 2, sitokrom C, oksidase subunit 3 dan ATP sintase 6. Hal tersebut menunjukkan bahwa paparan aluminium dapat menyebabkan terganggunya proses metabolisme energi mitokondria sehingga terjadi kerusakan pada sel hati yang ditandai dengan adanya peningkatan dari aktivitas serum *alanine aminotransferase* (ALT) dan *malondialdehyde* (MDA) serta adanya lesi histopatologi.¹³

Gambaran histopatologi akibat paparan toksik ini ditandai dengan degenerasi hidrofik, vakuolisasi sitoplasma, piknosis, karioreksis, kariolisis, hingga nekrosis, yang dapat diamati melalui pewarnaan hematoksilin-eosin. Selain itu, aluminium bisa mereduksi enzim yang menghambat terjadinya stres oksidatif seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan sitokrom P450. Berkurangnya enzim tersebut dapat mengakibatkan peningkatan aktivitas *reactive oxygen stress* (ROS) sehingga terjadi stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menimbulkan apoptosis dan autofagi dari sel hepatosit yang akan berdampak pada gangguan fungsi dan struktur hati.¹⁴ Aluminium juga dikenal dapat memperpendek

ukuran dari mikrovili kanalikular serta terjadi ballooning pada ruang kanalikular yang akan mempengaruhi proses eksresi dari cairan empedu.¹⁴

Berdasarkan sebuah penelitian oleh Wei et al. pada tahun 2022, pada hewan coba, dimana pada penelitian tersebut hewan coba diinduksi menggunakan senyawa kimia Aluminium Klorida ($AlCl_3$). Senyawa tersebut diketahui dapat menimbulkan gangguan pada hati melalui mekanisme apoptosis dan autofagi. Kerusakan mikroskopis dari sel hati yang didapatkan setelah hewan coba diinduksi $AlCl_3$ sebanyak 20 mg/kgBB selama 4 minggu memperlihatkan gambaran sitoplasma yang longgar dan pucat, nekrosis sel, kondensasi nukleus dan pekat, dan peningkatan asidofilia.¹⁵

Berbagai pendekatan telah dicoba untuk menanggulangi hepatotoksitas akibat paparan zat kimia, termasuk pemberian antioksidan seperti vitamin E dan melatonin maupun agen hepatoprotektif lainnya. Akan tetapi, terapi-terapi tersebut masih memiliki keterbatasan karena belum sepenuhnya efektif dalam memperbaiki kerusakan histopatologi hepatosit yang sudah terbentuk.^{16,17}

Seiring perkembangan biomedis, terapi berbasis stem cells mulai dikaji sebagai alternative regenerative. Wharton's Jelly, jaringan mucoid pada plasenta, merupakan salah satu sumber lain seperti sumsum tulang atau jaringan adiposa, MSCs dari Wharton's Jelly memiliki keunggulan berupa proliferasi lebih tinggi, risiko rendah kontaminasi sel non-stem, dan kemampuan diferensiasi yang baik ke arah hepatosit. Selain itu, MSCs dari Wharton's Jelly juga memiliki sifat imunomodulator dan antiinflamasi yang berperan penting dalam memperbaiki kerusakan histologis hepar.¹⁸⁻²¹

Paparan $AlCl_3$ sering kali tidak menimbulkan gejala klinis pada tahap awal. Oleh karena itu, diagnosis biasanya ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium atau histopatologi. Hal ini menimbulkan tantangan dalam penerapan terapi HWJ-MSCs baik sebagai strategi preventif maupun kuratif. Saat ini beberapa produk berbasis MSCs telah tersedia untuk penelitian pra-klinis maupun uji klinis, meskipun penggunaan spesifik Wharton's Jelly pada hepatotoksitas akibat $AlCl_3$ masih sangat terbatas.²²⁻²³

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut terkait potensi human

Wharton's jelly mesenchymal stem cell sebagai salah satu bentuk terapi sel melalui analisis pengaruh pemberian human Wharton's jelly mesenchymal stem cell terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan akibat diinduksi dengan aluminium klorida ($AlCl_3$). Penelitian ini akan fokus pada analisis dampak pemberian stem cells tersebut terhadap kondisi histopatologi hepatosit pada tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi aluminium klorida ($AlCl_3$). Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam mengatasi permasalahan yang telah dijelaskan sebelumnya.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif analisis dengan pendekatan kuantitatif. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian dr.Nita Afrniani M.Biomed pada tahun 2023 mengenai pengaruh pemberian human *Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap hippocampus tikus yang diinduksi model Alzheimer menggunakan aluminium klorida menggunakan metode eksperimental dengan desain *The Post Test Only Control Group Design*.

Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berumur 6–8 minggu dengan berat 200–300 gram. Sebanyak 18 ekor tikus dibagi secara acak ke dalam tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberi pakan standar, kelompok kontrol positif (K+) yang diinduksi aluminium klorida ($AlCl_3$) tanpa terapi, dan kelompok perlakuan (P) yang diinduksi $AlCl_3$ serta diberikan terapi Human *Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (HWJ-MSCs).

Induksi hepatotoksitas dilakukan dengan pemberian $AlCl_3$ dosis 20 mg/kgBB per oral setiap hari selama 4 minggu. Setelah periode induksi, kelompok perlakuan diberikan HWJ-MSCs secara intraperitoneal pada dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya yang mengevaluasi potensi protektif MSCs.

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan mengambil organ hati, kemudian difiksasi menggunakan formalin 10%, diproses dalam blok parafin, dan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 μm . Potongan jaringan selanjutnya diwarnai dengan pewarnaan hematoksin-eosin (H&E). Penilaian kerusakan histopatologi dilakukan pada tiga lapangan

pandang acak dengan pembesaran 400x. Parameter kerusakan yang diamati meliputi degenerasi hidrofik, piknosis, karioreksis, kariolisis, dan nekrosis. Persentase kerusakan ditentukan dengan menghitung jumlah hepatosit yang rusak dibandingkan jumlah total hepatosit pada setiap lapangan pandang, kemudian dirata-ratakan untuk memperoleh hasil akhir tiap sampel.

Nomor izin kaji etik pada penelitian ini adalah etik No: 456 /UN.16.2/ KEP-FK/2023, dan institusi yang mengeluarkan no izin kaji etik penelitian ini adalah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Hasil

Pembacaan preparat telah dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Hasil yang didapatkan berupa rerata presentase kerusakan sel hepatosit tikus putih (*Rattus Novergicus*) pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diinduksi aluminium klorida dan kelompok perlakuan yang diinduksi aluminium klorida dan diberi HWJ-MSCs disajikan pada Tabel 1.

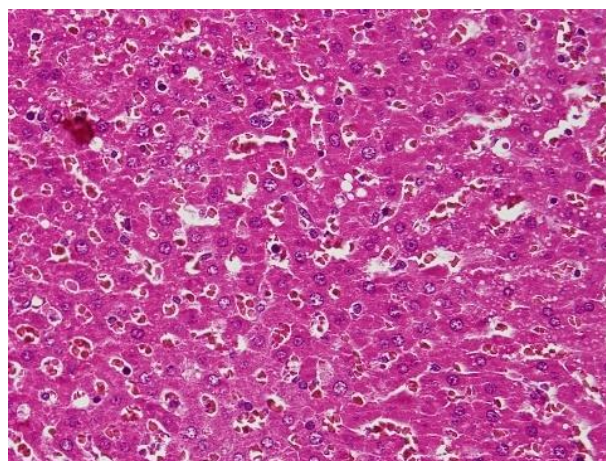
Tabel 1. Perbandingan Hasil Perhitungan Rata Rata Kerusakan Sel Hepatosit Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diinduksi aluminium klorida dan kelompok perlakuan yang diinduksi aluminium klorida dan diberi HWJ-MSCs.

Kelompok	Presentase kerusakan sel hepatosit yang mengalami kerusakan		
	K (-) (n=6)	K(+) (n=6)	P (n=6)
Tikus1	2,7	72,6	44,3
Tikus 2	1,7	57,1	39,4
Tikus 3	1,8	72,2	29,7
Tikus 4	1,8	64,3	43,9
Tikus 5	1,3	74,6	29,4
Tikus 6	1,2	71,5	27,3
Mean	1,7	68,7	35,8
Minimum	1,2	57,1	27,3
Maksimum	2,7	74,3	44,3

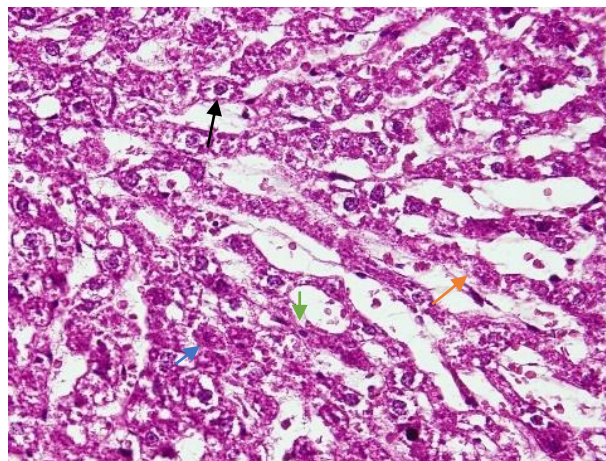
Berdasarkan hasil pada Tabel 1 didapatkan nilai rerata persentase kerusakan sel hepatosit hati pada tikus kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diinduksi aluminium klorida dan kelompok perlakuan yang diinduksi aluminium klorida dan diberi HWJ-MSCs secara berturut-turut adalah 1,7%, 68,7%, dan 35,8%. Nilai rerata

persentase kerusakan sel hepatosit tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif dan terendah pada kelompok kontrol negatif.

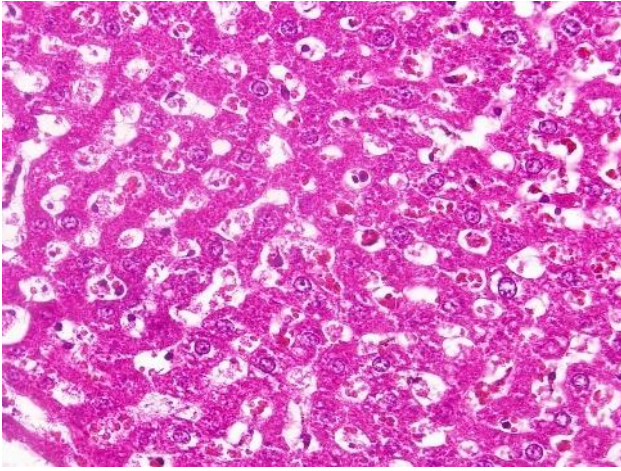
Gambaran histopatologi sel hepatosit pada kelompok kontrol negatif, positif dan perlakuan secara berturut-turut disajikan pada Gambar 1,2 dan 3. Pada gambar 1 terlihat gambaran mikroskopis sel hepatosit kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan pakan standar. Pada preparat ini ditemukan hampir semua sel hepatosit normal dengan bentuk sel bulat, nukleus yang tampak jelas, batas tegas, inti di tengah dan masih normokromatik.



Gambar 1. Gambaran Mikroskopis Kelompok Kontrol Negatif dengan Pewarnaan H&E perbesaran 400x. Sel Hepatosit Normal.



Gambar 2. Gambaran Mikroskopis Kelompok Kontrol Positif dengan Pewarnaan H&E perbesaran 400X. Sel Hepatosit yang Mengalami Kerusakan Berupa Degenerasi Hidrofik (panah hitam), Piknotik (panah hijau), Karioreksis (panah biru), kariolisis (panah kuning)



Gambar 3. Gambaran Mikroskopis Kelompok Perlakuan dengan Pewarnaan H&E dengan perbesaran 400X. Terlihat Lebih Banyak Sel Hepatosit yang Normal dan Lebih Sedikit Kerusakan Sel dibandingkan Kelompok Kontrol Positif.

Pembahasan

Gambaran Kerusakan Sel Hepatosit

Paparan aluminium klorida (AlCl_3) dalam penelitian ini terbukti menimbulkan kerusakan histopatologi yang nyata pada hepatosit. Gambaran utama yang diamati pada kelompok kontrol positif berupa degenerasi hidrofik, ditandai dengan pembengkakan sel, sitoplasma yang lebih jernih, serta batas sel yang tidak tegas. Perubahan ini merupakan bentuk cedera reversibel yang muncul akibat gangguan pompa ion natrium-kalium yang terjadi ketika produksi ATP seluler menurun.¹⁶ Selain itu, tampak vakuolisasi sitoplasma dan degenerasi ballooning yang mencerminkan kerusakan organel, terutama mitokondria dan retikulum endoplasma.¹⁷

Perubahan pada nukleus hepatosit juga terlihat jelas, dimulai dari piknosis berupa pengecilan inti dan pengentalan kromatin, berlanjut menjadi karioreksis yaitu fragmentasi inti, hingga kariolisis yaitu hilangnya inti akibat degenerasi enzimatik. Rentetan perubahan ini menunjukkan transisi dari cedera reversibel menuju irreversibel yang berakhir dengan nekrosis, ditandai dengan hilangnya struktur sel, peningkatan asidofilia sitoplasma, serta ketiadaan inti.²²

Aluminium memiliki potensi untuk mengganggu struktur dan fungsi hati melalui kerusakan oksidatif²⁴ Stres oksidatif menjadi pemicu utama dalam proses tersebut, memicu pembentukan

mitochondrial outer membrane pore (MOMP). Proses ini disebabkan oleh induksi BAX/BAK dan kebocoran komponen apoptosis mitokondria, seperti sitokrom C dan *secondary mitochondria-derived activator of caspase* (SMAC), yang berikatan dengan *apoptotic protease activating factor 1* (APAF1) dan pro-casp9. Interaksi ini membentuk apoptosom yang selanjutnya mengaktifkan *crispr associated protein 9* (CASP9). CASP9, pada gilirannya, menginduksi aktivasi caspase-3 dan caspase-7, yang merupakan langkah-langkah kunci dalam jalur apoptosis. *Mitochondrial outer membrane pore* diregulasi secara seimbang antara anti-apoptosis dan pro-apoptosis dari *B cell lymphoma-2* (Bcl-2).²⁵ Peningkatan produksi *protein kinase C-α* (PKC-α) dan aktivasi caspase-3 merupakan indikator bahwa aluminium memiliki potensi untuk memicu terjadinya apoptosis pada sel hepatosit. Mekanisme ini memberikan wawasan tentang dampak negatif potensial dari eksposur aluminium terhadap kesehatan hati melalui jalur kerusakan oksidatif dan jalur apoptosis yang teraktivasi.²⁶

Reactive stress oxygen, seperti hidrogen peroksida dan oksida nitrat, mengakibatkan gangguan pada *tight junction* dan meningkatkan permeabilitas paraseluler dalam pengujian *in vitro*. Protein-protein *tight junction* termasuk *zonula occludens-1* (ZO-1), occludin, dan claudin-1 dan -4, mengatur transportasi ion, molekul, dan air melintasi sel epitel. ZO-1 dan protein perancah sitosol membentuk domain intraseluler *tight junction*, menjaga struktur *Tight junction*. Occludin, claudin-1 dan -4 menciptakan penghalang terhadap ion kecil dan makromolekul. Peningkatan permeabilitas *tight junction* dapat menyebabkan *lipopolysaccharide* (LPS) berpindah ke dalam peredaran darah, memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α, *Interleukin 1 β* (IL-1β), atau IL-6. Sitokin-sitokin ini mengaktifkan jalur pensinyalan *nuclear factor-kappaB* (NF-κB) pada sel epitel, mengurangi ekspresi protein *tight junction* seperti ZO-1 dan occludin, dan meningkatkan permeabilitas *tight junction*. Studi lain menunjukkan bahwa stres oksidatif tidak mengubah tingkat ekspresi protein *tight junction* secara umum, tetapi mengubah lokalisasi protein *tight junction* dari membran apikal ke membran lateral, juga meningkatkan permeabilitas *Tight junction*.²⁸ Gangguan dari permeabilitas *tight junction* dapat menyebabkan degenerasi hidrofik yang dilihat secara mikroskopis.¹⁶

Toksitas yang ditimbulkan oleh AlCl_3 dapat diamati melalui evaluasi beberapa penanda dan analisis histopatologi. Penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa pemberian AlCl_3 pada hewan percobaan dapat meningkatkan aktivitas enzim transaminase hati, termasuk alanine aminotransferase dan aspartate aminotransferase. Selain itu, AlCl_3 juga dapat menyebabkan stres oksidatif, yang terkonfirmasi dengan peningkatan kadar *lipid peroxidation* (LPO) dan *nitrit oxide* (NO), bersamaan dengan penurunan kadar *glutathione* (GSH), sejumlah enzim antioksidan, dan ekspresi mRNA *nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2). Konsekuensinya akan terjadi kerusakan pada sel hepatosit yang dapat diamati secara mikroskopis melalui manifestasi seperti apoptosis, nekrosis, dan ketidaknormalan susunan lobulus hati. Gambaran lain juga menunjukkan degenerasi vesikuler dan granular yang signifikan, infiltrasi sel inflamasi, serta adanya vakuolisasi.²⁹ Pada penelitian lain juga didapatkan hasil adanya dilatasi dari vena sentral dan kongesti, degenerasi *ballooning* yang difus disertai dilatasi sinusoid.³⁰

Pengaruh Pemberian HWJ-MSCs terhadap Gambaran Sel Hepatosit Hati Tikus (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Aluminium Klorida.

Pemberian Human *Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (HWJ-MSCs) pada kelompok perlakuan terbukti memberikan perbaikan yang bermakna terhadap kerusakan histopatologi hepatosit yang diinduksi oleh aluminium klorida (AlCl_3). Rerata persentase kerusakan hepatosit menurun hampir setengahnya, dari 68,7% pada kelompok kontrol positif menjadi 35,8% pada kelompok perlakuan. Secara mikroskopis, hepatosit pada kelompok perlakuan tampak lebih banyak mempertahankan struktur normal dengan inti bulat sentral yang jelas dan sitoplasma homogen, meskipun masih dijumpai beberapa sel dengan tanda degenerasi ringan. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian HWJ-MSCs mampu menekan progresivitas kerusakan hepatosit dan memperbaiki sebagian gambaran histologis yang terganggu akibat paparan AlCl_3 .¹⁷

Mekanisme perbaikan ini salah satunya berkaitan dengan kemampuan HWJ-MSCs dalam mensekresikan berbagai faktor parakrin seperti *hepatocyte growth factor* (HGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF), dan *transforming growth*

factor- β (TGF- β). Faktor-faktor ini berperan penting dalam merangsang proliferasi sel hepatosit, memperbaiki vaskularisasi hati, serta memfasilitasi proses angiogenesis yang dibutuhkan untuk mendukung regenerasi jaringan.^{21,22} Selain itu, faktor parakrin yang dilepaskan MSCs juga berperan dalam menurunkan stres oksidatif dengan meningkatkan kapasitas antioksidan seluler, sehingga mengurangi peroksidasi lipid dan kerusakan membran yang sebelumnya dominan pada kelompok kontrol positif.

HWJ-MSCs juga memiliki efek imunomodulator yang signifikan. Sel ini dapat menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, sekaligus meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10.²⁰ Efek ini berkontribusi pada penurunan infiltrasi sel inflamasi yang pada kelompok kontrol positif terlihat cukup jelas di sekitar sinusoid dan vena sentralis. Dengan demikian, selain memperbaiki kerusakan struktural hepatosit, HWJ-MSCs juga menekan reaksi inflamasi yang dapat memperparah cedera jaringan hati. Mekanisme imunomodulator inilah yang membedakan MSCs dari agen hepatoprotektif biasa, karena bekerja lebih luas baik pada tingkat seluler maupun jaringan.²⁰

Selain sifat parakrin dan imunomodulator, HWJ-MSCs memiliki potensi diferensiasi menjadi sel mirip hepatosit. Studi in vitro menunjukkan bahwa MSCs dari Wharton's Jelly dapat diarahkan untuk mengekspresikan marker hepatosit seperti albumin dan sitokeratin-18, serta mampu melakukan fungsi dasar hepatosit, termasuk metabolisme xenobiotik.¹⁹ Dengan demikian, pemberian HWJ-MSCs tidak hanya berperan secara tidak langsung melalui sekresi faktor bioaktif, tetapi juga secara langsung berkontribusi menggantikan sebagian sel hati yang rusak melalui diferensiasi. Hal ini menjelaskan mengapa gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan menunjukkan lebih banyak sel yang morfologinya menyerupai hepatosit normal.

Temuan penelitian ini sejalan dengan sejumlah studi sebelumnya. Marino et al. melaporkan bahwa MSCs dari Wharton's Jelly memiliki keunggulan proliferasi, potensi diferensiasi, dan sifat imunomodulasi yang lebih baik dibandingkan MSC dari sumsum tulang atau jaringan adiposa.¹⁵ Umbaugh et al. (2022) juga menemukan bahwa pemberian HWJ-MSCs dapat mencegah kerusakan hati akibat asetaminofen pada model hewan,

melalui mekanisme yang melibatkan penekanan stres oksidatif dan inflamasi.²³ Temuan ini memperkuat hasil penelitian bahwa MSCs dari Wharton's Jelly memang lebih unggul sebagai kandidat terapi regeneratif hati dibandingkan sumber stem cell lain.

Namun demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian HWJ-MSCs belum sepenuhnya mampu mengembalikan struktur hepatosit hingga menyerupai kondisi normal seperti pada kelompok kontrol negatif. Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain keterbatasan dosis HWJ-MSCs yang diberikan, jalur administrasi yang mungkin belum optimal, serta kompleksitas mekanisme kerusakan hati akibat $AlCl_3$ yang melibatkan interaksi berbagai jalur biologi, termasuk stres oksidatif sistemik dan inflamasi kronis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk menentukan dosis optimal, frekuensi pemberian, serta menguji efektivitasnya pada model hewan yang lebih tinggi sebelum dapat diterapkan pada manusia.

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa paparan aluminium klorida ($AlCl_3$) menimbulkan kerusakan histopatologi hepatosit berupa degenerasi hidrofik, vakuolisasi sitoplasma, perubahan inti (piknosis, karioreksis, kariolisis), hingga nekrosis. Pemberian *Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (HWJ-MSCs) terbukti mampu menurunkan tingkat kerusakan hepatosit, ditunjukkan dengan berkurangnya persentase sel rusak serta perbaikan gambaran histologi dibanding kelompok kontrol positif. Meskipun demikian, efek protektif yang dihasilkan belum sepenuhnya mengembalikan kondisi hepatosit seperti normal. Dengan demikian, HWJ-MSCs memiliki potensi sebagai terapi regeneratif pada hepatotoksitas akibat $AlCl_3$, namun penelitian lanjutan masih diperlukan untuk menentukan dosis, jalur pemberian, serta validasi pada model hewan dan uji klinis sebelum dapat diterapkan secara luas pada manusia.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan serta menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. WHO. UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257>.
2. Kemenkes. Hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022. 2023;1-7.
3. Pemerintah RI. Peraturan Presiden RI Nomor 72 Tahun 2021 Tentang Percepatan Penurunan Stunting. 2021;(184):1-27. Available from: <https://peraturan.go.id/common/dokumen/ln/2021/ps72-2021.pdf>
4. Kemenkes. Apa itu stunting? [Internet]. 2022. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1516/apa-itu-stunting
5. Astarani K, Idris DNT, Oktavia AR. Prevention of Stunting Through Health Education in Parents of Pre-School Children. *Str J Ilm Kesehat*. 2020;9(1):70-7. doi: 10.30994/sjik.v9i1.270.
6. Murti FC, Suryati S, Oktavianto E. Hubungan Berat Badan Lahir Rendah (BbLr) Dengan Kejadian Stunting Pada Balita Usia 2-5 Tahun Di Desa Umbulrejo Kecamatan Ponjong Kabupaten Gunung Kidul. *J Ilm Kesehat Keperawatan*. 2020;16(2):52. doi: 10.26753/jikk.v16i2.419.
7. Subroto T, Novikasari L, Setiawati S. Hubungan Riwayat Penyakit Infeksi Dengan Kejadian Stunting Pada Anak Usia 12-59 Bulan. *J Kebidanan Malahayati*. 2021;7(2):200-6. doi: 10.33024/jkm.v7i2.4140
8. Wanda YD, Elba F, Didah D, Susanti AI, Rinawan FR. Riwayat Status Imunisasi Dasar Berhubungan Dengan Kejadian Balita Stunting. *J Kebidanan Malahayati*. 2021;7(4):851-6. doi: 10.33024/jkm.v7i4.4727
9. Indah Nurdin SS, Octaviani Katili DN, Ahmad ZF. Faktor ibu, pola asuh anak, dan MPASI terhadap kejadian stunting di kabupaten Gorontalo. *J Ris Kebidanan Indones*. 2019;3(2):74-81. doi: 10.32536/jrki.v3i2.57
10. Kristanti M, Fithri NK. Faktor Risiko Stunting Pada Anak Balita Di Kabupaten Lampung Tengah. *Ruwa Jurai J Kesehat Lingkung*. 2021;15(2):51. doi: 10.26630/rj.v15i2.2610
11. Reky Marlani. Analisis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Stunting Pada Balita Usia 24-59 Bulan Di Wilayah Kerja Puskesmas Talang Banjar Kota Jambi. 2021.
12. Shodikin AA, Mitalazimah M, Muwakhidah M, Mardiyati NL. Tingkat Pendidikan Ibu Dan Pola Asuh Gizi Hubungannya Dengan Kejadian Stunting Pada Balita Usia 24-59 Bulan. *J Nutr Coll*. 2023;12(1):33-41. doi: 10.14710/jnc.v12i1.35322
13. Laksono AD, Wulandari RD, Amaliah N, Wisnuwardani RW. Stunting among children under two years in Indonesia: Does maternal education matter? *PLoS One*. 2022;17(7 July):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0271509
14. Manggala AK, Wiswa K, Kenwa M, Me M, Kenwa L, Agung A, et al. *Paediatrica Indonesiana*. 2018;58(5):205-12. doi: 10.14238/pi58.5.2018.205-12
15. Safitri E. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Stunting Pada Balita Usia 24-59 Bulan Di Kejurangan Lokus Stunting Wilayah Kerja Puskesmas Parit Kabupaten Pasaman Barat. 2021.
16. Audiena NP, Siagian ML. Association between Infectious Disease and Hygiene Practice on Stunting

- Toddler Aged 24-59 Months. *Amerta Nutr.* 2021;5(2):149. doi: 10.20473/amnt.v5i2.2021.149-157
17. Fajariyah RN, Hidajah AC. Correlation Between Immunization Status and Mother'S Height, and Stunting in Children 2-5 Years in Indonesia. *J Berk Epidemiol.* 2020;8(1):89. doi: 10.20473/jbe.v8i12020.89-96
 18. Adla R, Maisyaroh Fitri Siregar S, Husna A. The Relationship of Mother'S Education and Occupation To Stunting Events in Toddlers. *Morfai J.* 2022;2(1):89-94. doi: 10.54443/morfai.v2i1.203
 19. Amaha ND, Woldeamanuel BT. Maternal factors associated with moderate and severe stunting in Ethiopian children: analysis of some environmental factors based on 2016 demographic health survey. *Nutr J.* 2021;20(1):1-9. doi: 10.1186/s12937-021-00677-6
 20. Nurmalasari Y, Anggunan A, Febriany TW. Hubungan Hubungan Tingkat Pendidikan Ibu Dan Pendapatan Keluarga Dengan Kejadian Stunting Pada Anak Usia 6-59 Bulantingkat Pendidikan Ibu Dan Pendapatan Keluarga Dengan Kejadian Stunting Pada Anak Usia 6-59 Bulan Di Desa Mataram Ilir Kecamatan Seputih Sur. *J Kebidanan Malahayati.* 2020;6(2):205-11. doi: 10.33024/jkm.v6i2.2409
 21. Mandosir YM, Irab P, Mollet G, Irmanto M, Palela D, Renyaan D, et al. The Relationship Between Mother's Knowledge, Family Income, and Parenting Pattern with Stunting in Toddlers Aged 24-59 Months in the Working Area of Abepura Primary Health Center. *Int J Multidiscip Res Anal.* 2023;06(04):1775-81. doi: 10.47191/ijmra/v6-i4-49
 22. Zalukhu A, Mariyona K, Andriyani L. Hubungan Sanitasi Lingkungan Dengan Kejadian Stunting Pada Anak Balita (0-59) Bulan Di Nagari Balingka Kecamatan Iv Koto Kabupaten Agam Tahun 2021. *J Ners Univ Pahlawan [Internet].* 2022;6(1):52-60. doi: <https://doi.org/10.31004/jn.v6i1.3867>
 23. Nisa SK, Lustiyati ED, Fitriani A. Sanitasi Penyediaan Air Bersih dengan Kejadian Stunting pada Balita. *J Penelit dan Pengemb Kesehat Masy Indones.* 2021;2(1):17-25. doi: 10.15294/jppkmi.v2i1.47243
 24. Fabiar PA. Korelasi Antara Inisiasi Menyusu Dini (IMD) Dan Pemberian ASI Eksklusif Dengan Perkembangan Motorik Kasar Anak Balita Stunting Di Kabupaten Banyumas. 2023.
 25. Asprika MCW. Hubungan Pemberian ASI Eksklusif Dengan Kejadian Stunting Pada Balita Usia 24-59 Bulan Di Wilayah Kerja Puskesmas Cecar. *Nutr Res Dev J.* 2023;03(April):40-8. doi: 10.15294/nutrizione.v3i1.67768
 26. Maryam A, Elis A, Mustari R. Hubungan Asi Eksklusif Dengan Kejadian Stunting Pada Balita. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehat Tadulako).* 2023;9(1):87-93. doi: 10.22487/htj.v9i1.635
 27. Hasanah S, Masmuri, Purnomo A. Gambaran Pemberian Mp-Asi Dengan Kejadian Stunting. *E-Journal Yars.* 2020;5:13-21. doi: <https://doi.org/10.53399/knj.v2i1.18>
 28. Mayangsari R, Sri A, Kasma R, Yulia A. Hubungan Usia Pengenalan MP-ASI terhadap Kejadian Stunting pada Balita Kelurahan Rangas Kecamatan Banggae Kabupaten Majene. *Nutr Sci Heal Res.* 2023;2(1):14-20. doi: 10.31605/nutrition