

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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 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 $111,97 \pm 265,26$ 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

Risiko untuk terjadinya keracunan aluminium dapat terjadi akibat paparan aluminium yang melebihi standar. Pada tahun 2021, American association of poison control centers (AAPCCs) national poison data system (NPDS) melaporkan adanya 782 paparan tunggal aluminium yang menjadi penyebab keracunan aluminium dengan tingkat sedang sebanyak 7 orang dan tingkat berat sebanyak 1 orang.⁶ Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2018, didapatkan bahwa dari 919 pasien yang menjalani dialisis, 480 diantaranya mengalami kenaikan jumlah aluminium pada serum sebesar >20 mikrogram per liter.⁷

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.⁸ 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.^{9,10} Hepatosit memiliki peran

yang penting untuk menjaga keberlangsungan hidup manusia karena fungsinya dalam pengaturan metabolisme, detoksifikasi endo dan xenobiotik, memproduksi protein siklus yang penting, dan menghasilkan aliran asam empedu.¹¹ Beberapa etiologi yang dapat menyebabkan kerusakan sel hepatosit adalah infeksi, *nonalcoholic seohepatitits* (NASH), *alcohol liver disease* (ALD), *autoimmune liver disease*, *drug induced liver injury* (DILI) maupun karena bahan kimia yang bersifat hepatotoksik, salah satunya adalah aluminium.^{12,13}

Hati menyimpan Sekitar 3% dari seluruh aluminium yang terdistribusi dalam tubuh. Di dalam hati, aluminium disimpan di seluruh sel hati terkecuali pada sel Kupffer.¹⁴ Paparan aluminium dapat menyebabkan menurunnya aktivitas kompleks rantai transport electron IV dan kadar *adenosine triphosphate* (ATP), mengganggu proses transkrip *deoxyribonucleat* (DNA), ditampikan 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.¹⁵

Aluminium klorida secara signifikan mampu meningkatkan aktivitas dari serum *aspartate transaminase*, *alanine transaminase*, dan *alkaline phosphatase* serta menunjukkan peningkatan dari konsentrasi dari kolesterol total, trigliserida, urea dan kreatinin. Pada penelitian lain didapatkan hasil bahwa aluminium menyebabkan menurunnya enzim yang terikat dengan besi seperti *aktinase*, *suksinat dehidrogenase*, *fumarase*, dan kompleks IV. 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.¹⁶ Aluminium juga dikenal dapat memperpendek ukuran dari mikrovili kanalikular

serta terjadi pembengkakan pada ruang kanalikular yang akan mempengaruhi proses eksresi dari cairan empedu.¹⁷

Berdasarkan sebuah penelitian 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.¹⁶

Kerusakan dari sel hepatosit diharapkan mampu diinhibisi dengan memanfaatkan penggunaan *human wharton's jelly mesenchymal stem cells* (HWJ-MSCs). *Stem cells* merupakan sel yang dapat melakukan perbaruan terhadap dirinya sendiri dengan cara pembelahan sel, dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel khusus. *Stem cells* terklasifikasi menjadi beberapa jenis yaitu *embryonic stem cells* (ESCs), *fetal stem cells* (FSCs), *infant stem cells* (ISCs), *adult stem cells* (ASCs) dan *induced pluripotent stem cells* (iPSCs).¹⁸ *Infant stem cells* dinilai menjadi kandidat terbaik untuk digunakan dalam terapi mengingat jenis *stem cells* ini merupakan sumber *hematopoietic stem cells* (HSCs) dan *mesenchymal stem cells* (MSCs) paling banyak.¹⁹

Mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan salah satu jenis *stem cell* yang memiliki sifat multipoten dan dikenal dapat menjadi imunomodulator serta anti-inflamasi. Jenis *stem cell* tersebut dapat bersumber dari tali pusat, sumsum tulang, jaringan adiposa, maupun cairan amnion.²⁰ Pemilihan sumber pengambilan dari *MSCs* ini perlu dilakukan pertimbangan dari tindakan, manfaat maupun efek samping terhadap organ asal tersebut. *Mesenchymal stem cells* yang diperoleh dari tali pusat dianggap sangat potensial sebab cara ekstraksinya yang tidak invasif, dimana tali pusat sendiri merupakan organ dari fetus yang pada akhirnya akan dibuang dan sangat mudah ditemukan. Tali pusat tersusun atas beberapa bagian secara umum yaitu selaput membran tali pusat, lapisan *Wharton's jelly*, vena umbilikal, dan arteri umbilikal. Lapisan *Wharton's jelly* pada tali pusat adalah lapisan mukus yang memiliki fungsi sebagai penghubung antara jaringan epitelium amnion dengan pembuluh darah umbilikal. Pemilihan *Wharton's jelly* sebagai bagian yang akan diisolasi menjadi MSCs didasarkan pada fakta bahwa *Wharton's*

jelly mengandung lebih sedikit kontaminasi sel *non-stem cell*, dapat diproduksi dalam jumlah banyak dengan kultur yang minimal, serta memiliki angka diferensiasi yang lebih baik.^{21,22}

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) telah dimanfaatkan secara luas dalam terapi untuk mengatasi beberapa jenis penyakit, termasuk penyakit pada sistem saraf pusat, degenerasi makula, diabetes maupun pada tumor.²³ Pada saat ini, telah banyak penelitian yang menyebutkan bahwa sifat immunomodulasi dan differensiasi dari *stem cells* juga memegang peran penting dalam regenerasi dan perbaikan dari hati.^{24,25}

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.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah di paparkan oleh penulis, didapatkan rumusan masalah yaitu bagaimana pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi $AlCl_3$?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi menggunakan aluminium klorida $AlCl_3$.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan hati akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$).
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

Bagi peneliti dapat mengasah kemampuan berpikir kritis mengenai pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit yang mengalami kerusakan..

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan dapat menjadi sumber informasi dan memperkaya khasanah ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit tikus yang mengalami kerusakan.

1.4.3 Manfaat terhadap Institusi Pendidikan

Bagi institusi pendidikan, diharapkan penelitian ini dapat menambah kepustakaan ataupun sumber pembelajaran dalam dunia pendidikan.

1.4.4 Manfaat terhadap Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, diharapkan penelitian ini dapat dijadikan rujukan, sumber informasi, dan bahan referensi untuk melakukan penelitian baik penelitian sejenis maupun lanjutan

1.4.5 Manfaat terhadap masyarakat

Bagi masyarakat, diharapkan penelitian ini dapat memberi wawasan terkait bahaya yang dapat di timbulkan dari paparan aluminium.