

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan obat dari golongan Anti-Inflamasi Non-Steroid (AINS) yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) secara nonselektif. Enzim siklooksigenase terdiri dari dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2. Aspirin tidak hanya memiliki efek terapeutik sebagai antiplatelet, tetapi juga dapat menimbulkan efek samping berupa hepatotoksisitas dan ini berkaitan dengan dosis, bukan akibat reaksi imun (1). Setelah diabsorpsi usus halus dan diubah menjadi asam salisilat, senyawa ini dimetabolisme terutama di hepar menjadi berbagai metabolit yang kemudian diekskresikan melalui ginjal. Hepar mampu memetabolisme dan mengeliminasi asam salisilat secara efisien pada kondisi normal, namun pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang kapasitas metabolisme hepar menjadi terbatas, sehingga terjadi akumulasi asam salisilat di hepar (2,3).

Akumulasi ini menimbulkan stres oksidatif dan penurunan kadar glutathione (GSH), yang pada akhirnya menyebabkan toksisitas pada hepar. Stres oksidatif yang berkelanjutan ini dapat menyebabkan kerusakan pada histopatologi hepar, yang diawali dengan terjadinya degenerasi sel hepatosit (2,3). Gejala yang sering muncul antara lain peningkatan kadar SGOT dan SGPT, beberapa pasien dilaporkan menunjukkan hepatomegali, anoreksia, mual dan ikterus. Terjadinya ikterus menjadi indikasi untuk menghentikan pemberian aspirin karena dapat menyebabkan nekrosis hepar yang berat (1). Penggunaan aspirin jangka panjang dengan dosis rendah hingga tinggi dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati, khususnya ALT dan dapat ditemukan sedikit peningkatan kadar ALP dan bilirubin (4).

Berbagai studi menunjukkan bahwa penggunaan aspirin di Indonesia cukup tinggi, terutama pada pasien penyakit jantung. Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2019–2020, tercatat sebanyak 67% pasien PJK menggunakan aspirin, dengan dosis yang sering diberikan 80 mg sekali sehari. Penggunaan aspirin lebih banyak ditemukan pada pasien pria (50,5%) dan

kelompok usia 41–75 tahun (35,8%), dengan mayoritas mengonsumsinya selama kurang dari satu minggu (97,3%) (5). Di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Seokardjo Tasikmalaya pada tahun 2023, tercatat sebagian besar pasien stroke iskemik berjenis kelamin perempuan (53,6%) dan berusia 56-65 tahun (42,2%). Obat antiplatelet yang diberikan kepada pasien stroke iskemik adalah kombinasi aspirin dengan clopidogrel (74,4%), dengan aturan pakai sekali sehari dan dosis aspirin paling umum sebesar 80 mg (54,5%) (6).

Dalam sebuah studi retrospektif oleh Chang et al. (2021) yang diterbitkan di *American Journal of Translational Research*, terhadap pasien penyakit jantung koroner (PJK) di wilayah dataran tinggi Tiongkok, ditemukan bahwa sebanyak 27,78% pasien yang mengonsumsi aspirin 100 mg per hari secara oral selama lebih dari 30 hari mengalami resistensi terhadap aspirin. Pasien dalam kelompok resistensi menunjukkan kadar bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok yang sensitif terhadap aspirin (7).

Berdasarkan pedoman dari *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), pemberian aspirin sebagai antiplatelet terbagi menjadi dua tahapan, yaitu dosis awal (*loading dose*) dan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*). Dosis awal diberikan secara peroral sebesar 150–300 mg, atau 75–150 mg secara intravena apabila pemberian peroral tidak memungkinkan. Terapi dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan sebesar 75–100 mg per hari. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK) maupun stroke iskemik, penggunaan aspirin sebagai terapi antiplatelet umumnya diberikan dalam jangka panjang bahkan seumur hidup, dengan tujuan untuk mencegah kejadian trombotik berulang (8). Dosis rendah aspirin sudah cukup untuk menghambat aktivitas COX pada trombosit sepanjang masa hidupnya, sehingga memengaruhi proses pembekuan darah (1).

Aspirin memiliki potensi 166 kali lebih besar menghambat COX-1 dibandingkan COX-2 dan bekerja dengan mengasetilasi gugus aktif serin-530 pada enzim COX-1. Tromboksan A<sub>2</sub> yang disintesis oleh trombosit melalui COX-1, berperan penting dalam merangsang agregasi trombosit dan menyebabkan

vasokonstriksi. Penghambatan enzim COX-1 ini menurunkan produksi tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), sehingga dapat mencegah proses penggumpalan darah. Trombosit tidak memiliki inti sel, sehingga enzim COX-1 yang telah dihambat tidak dapat disintesis kembali. Laporan menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah yang diminum setiap hari dapat mengurangi insiden infark miokard akut, stroke dan kematian pada pasien dengan angina tidak stabil (1,9).

Penelitian eksperimental pada hewan coba juga telah dilakukan untuk mengamati efek aspirin terhadap lambung dan hepar. Salah satu penelitian mengungkapkan bahwa penggunaan aspirin dosis manusia 80 mg per hari selama 21 hari pada mencit (*Mus musculus*) jantan dapat menyebabkan perubahan epitel mukosa lambung yaitu terlihat deskuamasi, ulserasi dan erosi (10). Penelitian lain mengungkapkan bahwa penggunaan aspirin dosis manusia 75 mg per hari selama 45 hari pada tikus wistar jantan tidak meningkatkan lesi lambung secara signifikan (11). Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa penggunaan aspirin dosis manusia 1120 mg per hari selama 15 hari pada tikus wistar menyebabkan perubahan degeneratif pada sel hepatosit berupa hipertrofi sel, serta nekrosis yang ditandai dengan inti piknotik dan sitoplasma yang berkurang (12). Berdasarkan hasil penelitian tersebut terdapat perbedaan respons mukosa lambung terhadap penggunaan aspirin.

Penelitian mengenai pengaruh pemberian aspirin terhadap hepar hanya berfokus pada dosis analgesik dan antipiretik. Sebagian besar penelitian lebih berfokus pada kerusakan mukosa lambung akibat penggunaan aspirin, namun efeknya terhadap kerusakan hepar, terutama dalam penggunaannya sebagai obat antiplatelet belum mendapat perhatian. Peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh dari pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Penggunaan aspirin sebagai terapi antiplatelet pada pasien penyakit kardiovaskular di Indonesia tergolong tinggi. Aspirin bekerja dengan menghambat enzim COX-1 secara irreversibel, sehingga menekan produksi tromboksan A<sub>2</sub> yang berperan dalam agregasi trombosit. Aspirin diketahui memiliki efektivitas

terapeutik, namun juga dapat menimbulkan efek samping hepatotoksik yang bergantung pada dosis dan durasi penggunaannya. Metabolisme aspirin terjadi di hepar dan pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan akumulasi asam salisilat, stres oksidatif, serta penurunan kadar glutathione yang memicu toksisitas pada hepar. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang bervariasi mengenai efek aspirin terhadap kerusakan mukosa lambung. Belum ada penelitian yang secara spesifik menilai perubahan histopatologi pada hepar, khususnya akibat penggunaan aspirin sebagai dosis antiplatelet.

Berdasarkan uraian dan latar belakang di atas terkait efek samping aspirin, tingginya penggunaan aspirin, serta belum adanya penelitian yang menilai gambaran histopatologi hepar setelah diinduksi aspirin dosis antiplatelet, maka penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh pemberian aspirin terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

### **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka didapatkan pertanyaan penelitian:

1. Apakah terdapat pengaruh induksi aspirin dosis (7,2 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar?
2. Apakah terdapat pengaruh induksi aspirin dosis (9 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar?
3. Apakah terdapat perbedaan pengaruh induksi aspirin dosis (7,2 mg/kgBB) per hari dan (9 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui pengaruh dari variasi pemberian dosis aspirin terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

#### **1.4.2 Tujuan khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh induksi aspirin dosis (7,2 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

2. Untuk mengetahui pengaruh induksi aspirin dosis (9 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.
3. Untuk mengetahui perbedaan pengaruh induksi aspirin dosis (7,2 mg/kgBB) per hari dan (9 mg/kgBB) per hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat teoritis**

Memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran bahwa variasi pemberian dosis aspirin dapat memberikan dampak yang berbeda pada kerusakan hepar dan dapat menjadi referensi tambahan bagi peneliti di bidang yang sama untuk dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan penelitian selanjutnya.

### **1.5.2 Manfaat praktis**

Pengembangan penelitian terkait penggunaan aspirin untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai efek samping aspirin, khususnya terhadap hepar. Penelitian ini juga dapat membantu dokter dalam mempertimbangkan dosis yang tepat untuk mengurangi risiko efek samping pada hepar, terutama bagi pasien yang memerlukan terapi aspirin jangka panjang, seperti penderita penyakit kardiovaskular.