

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam filtrasi darah, ekskresi zat toksik seperti urea dan kreatinin, serta menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh (1,2). Fungsi ginjal yang optimal sangat bergantung pada integritas struktur histologis seperti glomerulus, tubulus, endotel vaskular, dan jaringan interstisial (24). Gangguan pada struktur tersebut dapat mengganggu fungsi filtrasi, reabsorpsi, sekresi, dan regulasi hemodinamik ginjal secara keseluruhan (24).

Salah satu faktor yang berpotensi menyebabkan kerusakan mikroskopik ginjal adalah paparan obat nefrotoksik, seperti aspirin (13). Aspirin atau asam asetilsalikat merupakan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) digunakan secara luas sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan antiplatelet (6). Dosisnya bervariasi sesuai tujuan: sebagai antiplatelet (81–325 mg), analgesik (325–600 mg), dan antiinflamasi (1,2 gram) (7,8). Dalam terapi sindrom koroner akut (SKA), panduan *European Society of Cardiology* (ESC) 2023 menyarankan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) 75–100 mg per hari secara oral tanpa perlu penyesuaian dosis pada pasien *chronic kidney disease* (CKD) (35).

Tingginya prevalensi penggunaan aspirin secara global, baik untuk pencegahan primer (17,7% di negara berpendapatan tinggi) maupun sekunder (40,3%; hingga 65% di negara berpendapatan tinggi), menuntut perhatian terhadap potensi efek sampingnya, terutama pada organ seperti ginjal (9,10). Di Indonesia, sebuah studi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin mencatat bahwa 67% pasien penyakit jantung koroner menerima aspirin dosis 80 mg/hari dalam waktu kurang dari satu minggu, mayoritas berusia 41–60 tahun dan memiliki riwayat hipertensi (11).

Aspirin menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang berperan dalam sintesis prostaglandin (7). Di ginjal, prostaglandin seperti PGE₂ dan PGI₂ berfungsi mempertahankan vasodilatasi arteriol aferen, menjaga aliran

darah glomerulus, serta mendukung sekresi renin (36). Penghambatan produksi prostaglandin akibat aspirin dapat menyebabkan vasokonstriksi, penurunan perfusi ginjal, serta gangguan laju filtrasi glomerulus, terutama pada kondisi predisposisi seperti hipovolemia, gagal jantung, atau penyakit ginjal kronik (15). Data *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) 2004–2023 mencatat bahwa 17,6% dari 7.436 kasus cedera ginjal akibat OAINS terkait dengan aspirin, dengan tingkat kematian 18,7% dan onset gejala dalam enam hari pertama (12). Meta-analisis tahun 2017 melaporkan peningkatan risiko *acute kidney injury* (AKI) akibat OAINS, baik pada populasi umum maupun pasien *chronic kidney disease* (CKD) (13). Di Indonesia, aspirin dosis 80 mg/hari jangka panjang pada pasien penyakit jantung koroner menunjukkan kecenderungan penurunan fungsi ginjal ringan, ditandai dengan penurunan klirens kreatinin serta peningkatan kadar kreatinin serum dan *blood urea nitrogen* (BUN) (46).

Pemeriksaan histopatologi penting untuk mendeteksi kerusakan ginjal akibat aspirin yang tidak tampak pada pemeriksaan fungsi ginjal biasa. Aspirin dosis 100 mg/kg selama 8 hari menyebabkan perubahan diameter glomerulus dan ruang bowman, sedangkan 600 mg/kg selama 4 hari menyebabkan nekrosis tubulus dan kongesti vaskular (17,18). Dosis 10 mg/kg selama 30 hari menunjukkan perubahan ringan pada glomerulus dan tubulus (44). Studi OAINS lain selama 21 hari menunjukkan pola kerusakan serupa, menegaskan relevansi durasi ini dalam mendeteksi nefrotoksiksitas (45). Namun, belum ada penelitian yang menilai efek aspirin dengan skoring EGTI (endotel, glomerulus, tubulus dan interstisial), yang mampu menilai kerusakan empat kompartemen ginjal secara objektif dan menyeluruh (19).

Berdasarkan uraian di atas, aspirin berpotensi memengaruhi struktur dan fungsi ginjal melalui penghambatan prostaglandin. Namun, hingga kini belum banyak penelitian yang mengevaluasi efek histopatologi aspirin dosis rendah mendekati dosis terapeutik manusia, terutama dalam pemberian subakut selama 21 hari. Belum ditemukan pula studi yang menggunakan sistem skoring EGTI untuk menilai dampak aspirin terhadap jaringan ginjal. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh pemberian aspirin dosis 80 mg/hari dan 100

mg/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Aspirin banyak digunakan secara klinis sebagai antiplatelet dosis rendah (75–100 mg/hari), terutama pada pasien kardiovaskular yang juga berisiko mengalami gangguan ginjal. Meski dianggap aman, aspirin dapat menurunkan perfusi ginjal melalui hambatan sintesis prostaglandin, yang sering kali tidak terdeteksi secara klinis namun dapat memicu perubahan mikroskopik jaringan ginjal. Kebanyakan studi sebelumnya menggunakan dosis tinggi, durasi singkat, atau tidak memakai sistem penilaian histopatologi objektif. Padahal, kerusakan jaringan dapat terjadi sebelum gejala klinis muncul. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek aspirin dosis rendah (80 dan 100 mg/hari) selama 21 hari terhadap struktur ginjal secara histopatologis menggunakan sistem skoring EGTI yang menilai empat kompartemen utama ginjal (endotel, glomerulus, tubulus, dan interstisium). Model tikus Wistar digunakan karena kemiripannya dengan struktur dan respons ginjal manusia terhadap zat toksik. Penelitian ini penting untuk menganalisis keamanan aspirin dosis terapeutik secara kuantitatif dan terstandar.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana efek pemberian aspirin dosis 80 mg/hari terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar?
2. Bagaimana efek pemberian aspirin dosis 100 mg/hari terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar?
3. Bagaimana perbedaan pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar antara kelompok pemberian aspirin dosis 80 mg/hari dan 100 mg/hari?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Menganalisis efek dari pemberian variasi dosis aspirin terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur

Wistar.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis efek pemberian aspirin dosis 80 mg/hari terhadap gambaran histopatologi pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar.
2. Menganalisis efek pemberian aspirin dosis 100 mg/hari terhadap gambaran histopatologi pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar.
3. Menganalisis perbedaan pada gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar antara kelompok pemberian aspirin dosis 80 mg/hari dan 100 mg/hari.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi penting terhadap pengembangan pengetahuan di bidang farmakologi, histologi, histopatologi, dan toksikologi eksperimental, khususnya dalam memahami mekanisme kerusakan jaringan ginjal akibat penggunaan aspirin dosis rendah. Hal ini akan memperdalam pemahaman mengenai peran prostaglandin dalam mempertahankan perfusi ginjal dan fungsi mikrovaskular.
2. Penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah yang lebih kuat dalam meninjau ulang keamanan penggunaan aspirin dalam praktik klinis jangka panjang, terutama pada pasien dengan risiko gangguan ginjal. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan acuan dalam mengevaluasi batas dosis aspirin yang lebih aman dari sudut pandang nefrologis.
3. Penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi studi selanjutnya yang berfokus pada efek toksik obat terhadap jaringan ginjal, serta mendorong penggunaan metode penilaian histopatologi kuantitatif dan objektif seperti sistem skoring EGFI dalam penelitian toksikologi hewan model.

1.5.2 Manfaat praktis

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh praktisi medis untuk mempertimbangkan penyesuaian dosis aspirin dalam upaya meminimalkan efek samping terhadap ginjal, terutama pada pasien dengan risiko gangguan fungsi ginjal yang menjalani terapi aspirin jangka panjang.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran dan pemahaman tenaga kesehatan dan pasien mengenai potensi efek samping aspirin terhadap ginjal, sehingga terapi dapat dilakukan secara lebih aman, rasional, dan berdasarkan pemantauan kondisi ginjal yang tepat.
3. Penelitian ini juga memberikan manfaat metodologis melalui penerapan sistem skoring EGTI, yang dapat menjadi acuan dalam menilai kerusakan histopatologi ginjal secara kuantitatif dan terstandar pada penelitian toksikologi eksperimental lainnya.