

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Enzim cyclooxygenase (COX) dihambat secara nonselektif oleh aspirin, yang juga dikenal sebagai asam asetilsalisilat, suatu obat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang termasuk dalam kelas Obat Antiinflamasi Non-steroid (AINS). Aspirin bekerja dengan mencegah kedua isoform enzim COX-1 dan COX-2 berfungsi (1). Meskipun COX-2 lebih erat terkait dengan proses inflamasi, COX-1 memiliki peran fisiologis yang signifikan, termasuk produksi prostasiklin, yang melindungi mukosa gastrointestinal. Dengan efektivitas penghambatan 166 kali lebih tinggi daripada COX-2, aspirin secara selektif menghambat COX-1 dengan mengasetilasi residu serin di situs aktif COX-1(2). Dampak ini meningkatkan kemungkinan kerusakan mukosa gastrointestinal akibat *Hydrogen Chloride* (HCl) dengan mengurangi produksi prostaglandin, yang melindungi lapisan lambung (3).

Proses pembekuan darah dapat terpengaruh oleh aspirin, bahkan pada dosis rendah, karena aspirin menghambat aktivitas COX-1 pada trombosit sehingga menyebabkan penurunan produksi *thromboxane* (TX) A₂ yang berfungsi sebagai pemicu agregasi platelet (4). Dosis aspirin ditentukan oleh tujuan penggunaannya (2). Dosis aspirin yang direkomendasikan adalah 325–750 mg setiap 4–6 jam sebagai analgesik dan antipiretik. Sedangkan sebagai antiplatelet, *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan aspirin dosis awal 150–300 mg secara oral atau 75–150 mg melalui infus intravena (i.v.) jika pemberian oral tidak memungkinkan, diikuti dengan dosis pemeliharaan 75–100 mg per hari (5,6). Meskipun aspirin diketahui efektif dalam mengurangi sintesis prostaglandin dan memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi, penggunaannya dapat merusak mukosa lambung (7,8).

Usus halus adalah suatu saluran berkelok-kelok dengan panjang sekitar 6 hingga 8 meter; ini merupakan bagian terpanjang dari saluran pencernaan (9). Untuk tujuan deskriptif, usus halus dibagi menjadi tiga bagian yaitu duodenum, jejunum, dan ileum. Duodenum adalah segmen terpendek usus halus. Vilus dibagian ini lebar, tinggi, dan banyak, dengan sedikit sel goblet di epitel. Kelenjar

duodenum (Brunner) bercabang dengan sel-sel penghasil mucus di submukosa menandai regio ini. Namun, jumlah kelenjar ini berkurang pada arah akhir duodenum (10). Dinding duodenum terdiri atas empat lapisan yaitu lapisan mukosa dengan epitelnya, lamina propria, dan mukosa muskularis. Lapisan kedua adalah submukosa dengan kelenjar duodenum (Brunner) diikuti lapisan muskularis eksterna dan lapisan serosa merupakan lapisan paling luar (10,11). Fungsi duodenum adalah untuk menetralkan pH *chyme* (isi lambung) yang sangat asam dari lambung masuk ke duodenum. Hal ini bertujuan menghindari kerusakan mukosa usus dan menciptakan kondisi ideal bagi enzim-enzim pencernaan (12,13). Terdapat dua mekanisme utama dalam mencegah kerusakan mukosa usus halus yaitu dengan bantuan sekresi senyawa bikarbonat (HCO_3^-) oleh sel duktus pankreatikus dan kelenjar duodenum (Brunner) yang mampu mensekresikan mukus basa sehingga dapat melindungi mukosa duodenum dari efek korosif isi lambung yang asam (10,12).

Menurut beberapa studi, penggunaan aspirin cukup umum di Indonesia, terutama di kalangan penderita penyakit jantung. Pada tahun 2019–2020, 67% pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK) di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin di Palembang ditemukan mengonsumsi aspirin, dengan dosis 80 mg sekali sehari sebagai dosis yang paling sering diresepkan. Berdasarkan hasil studi yang dilakukan di instalasi rawat inap dr. Soekarjdo Tasikmalaya, menunjukkan bahwa jumlah pasien stroke iskemik terbanyak adalah perempuan sebesar 53,6% dan kelompok usia pasien terbanyak adalah kelompok usia 56–65 tahun sebesar 42,2%. Obat antiplatelet yang diberikan kepada pasien stroke iskemik adalah kombinasi aspirin + clopidogrel sebesar 74,4%. Penggunaan obat antiplatelet berdasarkan dosis tertinggi, yaitu aspirin 80 mg, mencapai 54,5%. Aturan penggunaan obat antiplatelet diberikan kepada pasien stroke iskemik, yaitu sekali sehari (14). Pada penelitian yang dilakukan oleh Putri (2015) di RSUD Muhammadiyah Bantul, menunjukkan hasil pasien yang mendapatkan obat antiplatelet terbanyak adalah jenis aspirin (27,9%) (15).

Penggunaan aspirin dosis rendah maupun tinggi dapat menyebabkan kerusakan serius pada lapisan mukosa gastrointestinal, menurut penelitian

sebelumnya. Seung dan Jin (2019) dalam sebuah studi *case-control* yang mereka lakukan diantara tahun 2012 dan 2016, menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dosis rendah dapat meningkat resiko terjadinya ulkus peptikum (16). Selain itu, penelitian oleh Farhan dan Oktora (2022) mendokumentasikan bahwa patologi yang diinduksi oleh aspirin dengan dosis 80 mg per hari selama 21 hari pada mencit (*Mus musculus*) jantan dapat menyebabkan perubahan epitel mukosa lambung yaitu deskuamasi, ulserasi dan erosi (7). Namun pada penelitian lain mengungkapkan bahwa penggunaan aspirin dosis manusia 75 mg per hari selama 45 hari pada tikus wistar jantan tidak meningkat lesi lambung secara signifikan yang dilihat secara makroskopis (8). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, terlihat bahwa respon mukosa saluran cerna terhadap pemberian aspirin dapat bervariasi, tergantung pada dosis, lama pemberian, serta spesies hewan uji.

Meskipun sebagian besar penelitian hingga saat ini berfokus pada kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh aspirin, namun kerusakan yang terjadi pada bagian duodenum belum mendapatkan perhatian yang memadai (3). Dalam konteks ini, tujuan studi ini adalah untuk mengevaluasi bagaimana pemberian aspirin mempengaruhi penampilan histologis mukosa duodenum secara lebih spesifik pada tikus jantan Wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Aspirin, yang termasuk dalam kelas obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID), telah terbukti efektif sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Namun, obat ini memiliki efek samping, termasuk kerusakan pada mukosa lambung akibat penghambatan enzim cyclooxygenase-1 (COX-1), yang berperan dalam produksi prostaglandin yang melindungi mukosa dengan prevalensi sebesar 71% di Makassar, 67,7% di Jakarta, dan 61% di Surabaya, penggunaan aspirin yang tinggi di Indonesia terkait dengan tingginya angka masalah gastrointestinal, termasuk gastritis dan tukak lambung, terutama di kalangan pasien dengan penyakit jantung. Aspirin dengan mekanisme yang kompleks terutama merusak integritas dari mukosa duodenum, yang berperan penting dalam perlindungan terhadap efek korosif yang ditimbulkan oleh kimus asam. Belum ada penelitian yang secara eksplisit meneliti bagaimana aspirin dosis rendah mempengaruhi gambaran

histologis lapisan mukosa duodenum, sementara studi sebelumnya telah menunjukkan perubahan secara makroskopis pada lapisan mukosa duodenum pengguna aspirin.

Mengingat penjelasan di atas mengenai efek samping aspirin, fakta bahwa aspirin digunakan secara luas, dan keterbatasan studi yang meneliti penampilan histologis mukosa duodenum setelah pemberian aspirin, timbul sebuah rumusan masalah “Bagaimana pengaruh pemberian aspirin terhadap histologi lapisan mukosa duodenum tikus putih galur wistar jantan ?”

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka didapatkan pertanyaan penelitian :

1. Bagaimana gambaran normal histologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang tidak diinduksi aspirin ?
2. Bagaimana gambaran histopatologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari?
3. Bagaimana gambaran histopatologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aspirin dosis 100 mg per hari?
4. Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang tidak diinduksi aspirin dengan yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari dan 100 mg per hari?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh dari variasi pemberian dosis aspirin terhadap gambaran histologi lapisan mukosa duodenum tikus putih jantan galur wistar.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Untuk menganalisis gambaran normal histologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang tidak diinduksi aspirin.
2. Untuk menganalisis gambaran histopatologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aspirin 80 mg per hari.
3. Untuk menganalisis gambaran histopatologi sel duodenum tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aspirin dosis 100 mg per hari.

4. Untuk menganalisis perbedaan gambaran histopatologi sel duodenum tikus wistar yang tidak diinduksi aspirin dengan yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari dan 100 mg per hari.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Memperluas pemahaman medis bahwa perbedaan dosis aspirin dapat memiliki dampak yang berbeda pada kerusakan lapisan mukosa duodenum dan dapat digunakan sebagai informasi referensi tambahan untuk penelitian masa depan oleh peneliti di bidang yang sama.

1.5.2 Manfaat praktis

Efek samping aspirin, terutama pada lapisan mukosa duodenum, kini lebih dipahami berkat perkembangan penelitian terkait penggunaannya yang lebih awal. Pengetahuan ini dapat digunakan sebagai panduan bagi tenaga medis dalam memutuskan apakah akan meresepkan aspirin kepada pasien. Selain itu, penelitian ini dapat membantu dokter dalam memilih dosis yang tepat untuk mengurangi risiko efek samping pada duodenum, terutama bagi pasien yang memerlukan pengobatan aspirin jangka panjang, seperti penderita penyakit kardiovaskular.