

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Berbagai studi menunjukkan bahwa penggunaan aspirin di Indonesia cukup tinggi, terutama pada pasien dengan penyakit jantung. Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2019–2020, tercatat sebanyak 67% pasien PJK menggunakan aspirin, dengan dosis paling umum yaitu 80 mg sekali sehari. Penggunaan aspirin lebih banyak ditemukan pada pasien pria (50,5%) dan kelompok usia 41–75 tahun (35,8%), serta mayoritas mengonsumsinya selama kurang dari satu minggu (97,3%) (1). Studi tahun 2024 di RSUP Dr. M. Djamil Padang mengenai penggunaan obat kardiovaskular pada pasien gagal jantung selama Oktober–Desember 2023, meskipun tidak secara spesifik meneliti aspirin, memberikan gambaran mengenai tingginya konsumsi obat kardiovaskular di Indonesia (2).

Tingginya angka penggunaan aspirin sebagai terapi antiplatelet, terutama pada pasien kardiovaskular, menuntut perhatian terhadap pedoman penggunaan dan potensi efek sampingnya. Berdasarkan panduan dari *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), dosis aspirin terbagi menjadi dua tahapan, yaitu dosis awal (*loading dose*) dan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*). Dosis awal diberikan secara per oral sebesar 150–300 mg, atau 75–150 mg secara intravena apabila pemberian per oral tidak memungkinkan. Terapi dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan sebesar 75–100 mg per hari (3). Salah satu jurnal menyebutkan bahwa aspirin yang digunakan sebagai terapi antiplatelet pada penyakit kardiovaskular diberikan dalam dosis 75 mg per hari (4). Aspirin memiliki manfaat dalam pencegahan kejadian kardiovaskular, tetapi aspirin juga diketahui memiliki efek samping, salah satunya adalah kerusakan mukosa lambung, terutama pada pasien usia lanjut (5).

Aspirin (asam asetilsalisilat) adalah obat golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) secara nonselektif, terutama COX-1. Enzim COX-1 berperan dalam

produksi prostaglandin yang melindungi mukosa lambung, sedangkan COX-2 lebih terkait dengan proses inflamasi. Aspirin memiliki afinitas 166 kali lebih besar terhadap COX-1 dibandingkan COX-2 dan bekerja dengan mengasetilasi residu serin pada situs aktif COX-1. Hal ini menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin pelindung mukosa, sehingga meningkatkan risiko kerusakan lambung. Pada dosis rendah, aspirin efektif menghambat COX-1 pada trombosit selama masa hidupnya, menurunkan produksi tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), dan mencegah penggumpalan darah. Enzim COX-1 yang terinhibisi tidak dapat disintesis ulang, karena trombosit tidak memiliki inti. Penggunaan aspirin dosis kecil secara rutin terbukti menurunkan kejadian infark miokard akut, stroke, dan kematian pada pasien dengan angina tidak stabil (5,6).

Salah satu organ yang paling terdampak akibat penurunan prostaglandin pelindung oleh aspirin adalah lambung. Lambung merupakan organ vital dalam sistem pencernaan yang berfungsi mencerna makanan secara mekanik dan kimiawi, serta melindungi diri dari autodigestif. Sekret lambung yang dihasilkan oleh sel kelenjar di fundus dan korpus terdiri atas pepsin, HCl, mukus, faktor intrinsik, air, lisozim, dan elektrolit. Sel luminal memproduksi mukus untuk melindungi permukaan lambung, sel parietal menyekresikan HCl dan faktor intrinsik untuk penyerapan vitamin B<sub>12</sub>, sel zimogen menghasilkan pepsinogen yang diaktifkan menjadi pepsin, dan sel enteroendokrin menghasilkan hormon pengatur fungsi saluran cerna (7,8).

Kerusakan mukosa lambung akibat penggunaan aspirin juga telah dibuktikan melalui studi klinis. Sebuah penelitian observasional yang dilakukan di RSUP Cipto Mangunkusumo terhadap pasien berusia  $\geq 18$  tahun yang secara rutin mengonsumsi aspirin dosis rendah (75–325 mg/hari) selama minimal 28 hari menunjukkan bahwa sebanyak 51,6% pasien mengalami kerusakan mukosa gastroduodenal, yang terdiri atas 40% kasus erosi mukosa dan 11,6% kasus ulkus peptikum. Menariknya, dari jumlah tersebut, sebanyak 44,9% pasien tidak melaporkan keluhan dispepsia, sehingga kondisi kerusakan mukosa tersebut dapat berlangsung tanpa gejala klinis yang nyata. Fakta ini menunjukkan adanya potensi *underdiagnosis* yang cukup tinggi pada populasi pasien pengguna aspirin

jangka panjang, khususnya pada kelompok penderita penyakit kardiovaskular yang menggunakan aspirin sebagai terapi antiplatelet (9).

Beberapa penelitian eksperimental telah melaporkan efek aspirin terhadap mukosa lambung hewan coba, selain temuan klinis yang telah diperoleh pada manusia. 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 berupa dekuamasi, ulserasi, dan erosi (10). Penggunaan aspirin dosis manusia 75 mg per hari selama 45 hari pada tikus Wistar jantan dalam penelitian lain tidak meningkatkan lesi lambung secara signifikan jika dinilai secara makroskopis (11). Pemberian aspirin dosis manusia 1.176 mg per hari selama 10 hari pada tikus Wistar dalam penelitian lain memperlihatkan gambaran histopatologi berupa gastritis akut (12). Perbedaan hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa respons mukosa lambung terhadap penggunaan aspirin masih bervariasi, tergantung dosis, durasi, dan spesies hewan yang digunakan.

Mengingat masih terbatasnya studi yang secara spesifik menilai perubahan histopatologi sel mukosa lambung akibat pemberian aspirin, maka penelitian lebih lanjut diperlukan. Sebagian besar penelitian sebelumnya lebih menekankan pada kerusakan mukosa secara umum atau makroskopis, tanpa mengevaluasi struktur seluler sebagai bagian penting dari pertahanan mukosa lambung. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Penggunaan aspirin sebagai terapi antiplatelet pada pasien penyakit kardiovaskular di Indonesia tergolong tinggi. Aspirin diketahui dapat menimbulkan efek samping berupa kerusakan mukosa lambung akibat penurunan sintesis prostaglandin pelindung, meskipun bermanfaat dalam menurunkan kejadian infark miokard dan stroke. Beberapa studi klinis dan eksperimental telah menunjukkan adanya gangguan mukosa hingga gastritis akut akibat penggunaan aspirin, meskipun hasilnya masih bervariasi tergantung dosis, durasi, dan subjek

penelitian. Sejauh ini masih terbatas penelitian yang secara khusus mengevaluasi perubahan histopatologi sel mukosa lambung akibat pemberian aspirin, khususnya pada hewan coba.

Berdasarkan uraian di atas mengenai tingginya penggunaan aspirin sebagai antiplatelet, efek sampingnya terhadap mukosa lambung, serta masih terbatasnya penelitian yang secara spesifik mengevaluasi perubahan histopatologi sel mukosa lambung setelah pemberian aspirin, maka timbul sebuah rumusan masalah “Bagaimana pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar?”

### **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka didapatkan pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran histologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang tidak diinduksi aspirin?
2. Bagaimana gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari?
3. Bagaimana gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin dosis 100 mg per hari?
4. Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi sel mukosa lambung 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 menganalisis pengaruh dari variasi pemberian dosis aspirin terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

#### **1.4.2 Tujuan khusus**

1. Untuk menganalisis gambaran histologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang tidak diinduksi aspirin.
2. Untuk menganalisis gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari.

3. Untuk menganalisis gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin dosis 100 mg per hari.
4. Untuk menganalisis perbedaan gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur 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**

Memberikan kontribusi pengetahuan di bidang ilmu kedokteran bahwa variasi pemberian dosis aspirin dapat memberikan efek yang berbeda pada kerusakan sel mukosa lambung 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 yang lebih awal untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai efek samping aspirin, khususnya terhadap sel mukosa lambung. Penelitian ini juga dapat membantu dokter dalam mempertimbangkan dosis yang tepat untuk mengurangi risiko efek samping pada lambung, terutama bagi pasien yang memerlukan terapi aspirin jangka panjang, seperti penderita penyakit kardiovaskular.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

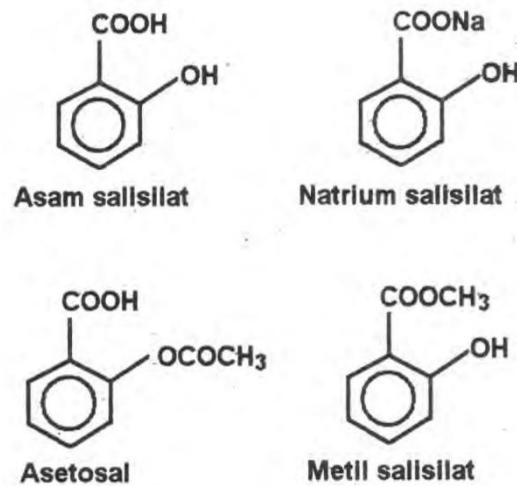
#### 2.1 Aspirin

##### 2.1.1 Definisi aspirin

Asam asetil salisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin adalah antiplatelet yang luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Tergolong ke dalam golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) non selektif yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX). Aspirin digunakan sebagai prototip obat golongan AINS dan obat ini adalah standar dalam menilai efek obat sejenis (5).

##### 2.1.2 Struktur kimia

Struktur kimia golongan salisilat ini dapat dilihat pada (Gambar 2.1). Asam salisilat sangat iritatif, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar. Derivatnya yang dapat dipakai secara sistemik, adalah ester salisilat dari asam organik dengan substitusi pada gugus hidroksil, misalnya asetosal (5).



**Gambar 2.1 Struktur Kimia Golongan Salisilat**  
Sumber: Farmakologi dan Terapi. Edisi 5 (5).

##### 2.1.3 Mekanisme kerja

Aspirin bekerja dengan menghambat COX secara nonselektif. Mekanisme kerja obat AINS berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin (PG) dan pertama kali dilaporkan pada tahun 1971 oleh Vane dkk.,

yang menunjukkan secara *in vitro* bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin mampu menghambat produksi enzim prostaglandin. Penelitian lanjutan membuktikan bahwa produksi prostaglandin meningkat ketika sel mengalami kerusakan. Obat AINS diketahui menghambat berbagai reaksi biokimia lainnya secara *in vitro*, namun kaitannya dengan efek antiplatelet, analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi masih belum sepenuhnya jelas. Secara umum obat AINS tidak menghambat biosintesis leukotrien. Pada beberapa individu, bahkan terjadi peningkatan sintesis leukotrien, yang dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas non-imunologis (5).

Golongan obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) terganggu. Enzim siklooksigenase terdiri dari dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2, yang masing-masing dikode oleh gen yang berbeda dan memiliki ekspresi unik. Secara umum, COX-1 berperan penting dalam pemeliharaan fungsi fisiologis normal di berbagai jaringan, khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Pada mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. COX-2 awalnya diduga hanya diinduksi oleh stimulus inflamatori seperti sitokin, endotoksin, dan *growth factors*, namun kini diketahui bahwa COX-2 juga memiliki fungsi fisiologis di ginjal, jaringan vaskular, dan dalam proses perbaikan jaringan. Tromboksan A<sub>2</sub>, yang disintesis oleh trombosit melalui COX-1, berperan dalam agregasi trombosit, vasokonstriksi, dan proliferasi otot polos. Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular berfungsi menghambat agregasi trombosit, menyebabkan vasodilatasi, serta bersifat antiproliferatif (5).

Aspirin diketahui 166 kali lebih kuat menghambat COX-1 dibandingkan COX-2. Mekanismenya adalah dengan mengasetilasi gugus aktif serin-530 pada enzim COX-1. Trombosit sangat rentan terhadap inhibisi ini karena tidak mampu mensintesis enzim baru. Dosis tunggal aspirin 40 mg per hari sudah cukup untuk menghambat aktivitas siklooksigenase trombosit manusia sepanjang masa hidup

trombosit, yaitu sekitar 8–11 hari. Mengingat laju pembentukan trombosit sekitar 10% per hari, untuk mempertahankan fungsi pembekuan darah, hanya diperlukan sekitar 20% aktivitas siklooksigenase. Penghambatan COX-1 oleh aspirin menyebabkan penurunan sintesis mukus dan bikarbonat di mukosa lambung, sehingga memperlemah pertahanan mukosa terhadap kerusakan oleh asam lambung (5).

Aspirin sebagai antiplatelet digunakan untuk mencegah trombus koroner dan trombus vena dalam, berdasarkan efek penghambatan agregasi trombosit melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase-1 (COX-1) secara irreversibel pada trombosit. Enzim COX-1 berperan penting dalam konversi asam arakidonat menjadi tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), suatu senyawa yang memiliki fungsi utama dalam merangsang agregasi trombosit dan menyebabkan vasokonstriksi. Terhambatnya enzim COX-1 menurunkan produksi TXA<sub>2</sub> sehingga proses agregasi trombosit dapat dicegah. Trombosit yang tidak memiliki inti sel tidak mampu mensintesis ulang enzim COX-1 yang telah dihambat. Laporan menunjukkan, bahwa dosis aspirin kecil yang diminum tiap hari dapat mengurangi insiden infark miokard akut, stroke dan kematian pada pasien angina tidak stabil (5,6).

#### 2.1.4 Dosis aspirin

Berdasarkan panduan dari *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), dosis 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 (3). Salah satu jurnal menyebutkan bahwa aspirin yang digunakan sebagai terapi antiplatelet pada penyakit kardiovaskular diberikan dalam dosis 75 mg per hari (4). Aspirin tidak hanya memiliki efek terapeutik sebagai antiplatelet, tetapi juga dapat menimbulkan efek samping yang paling umum yaitu ulkus lambung, terutama pada pasien usia lanjut.(5).

### 2.1.5 Pengaruh aspirin terhadap lambung

Pengaruh aspirin terhadap lambung yang paling sering terjadi adalah induksi tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Beratnya efek samping ini berbeda antar dosis (5). Efek samping ini timbul melalui dua mekanisme utama yang menyebabkan iritasi lambung, baik secara lokal maupun sistemik.

Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah: (a) iritasi yang bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan; dan (b) iritasi atau perdarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis PGE<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub>. Kedua PG ini banyak ditemukan di mukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus mukosa lambung yang bersifat sitoprotektif yaitu sebagai penyekat pada mukosa lambung dengan cara meningkatkan aliran darah serta pembentukan mukus dan sodium bikarbonat sehingga mengurangi pelepasan HCl dan enzim-enzim pencernaan) (5,13). Penghambatan sintesis PG oleh salisilat turut menyokong terjadinya kerusakan epitel mukosa saluran cerna. Mekanisme ini terjadi pada pemberian parenteral. Uji klinik menyimpulkan bahwa gangguan saluran cerna penghambat selektif COX-2 lebih ringan daripada COX-1. Diantara penghambat COX yang selektif pun insidens gangguan cerna berbeda (5).

Efek aspirin tidak hanya terbatas pada produksi prostaglandin, tetapi juga dapat memicu reaksi peradangan akut. Studi menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dapat meningkatkan infiltrasi sel radang, seperti neutrofil, ke dalam mukosa lambung, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan dan pembentukan ulkus (tukak lambung) (12).

## 2.2 Lambung

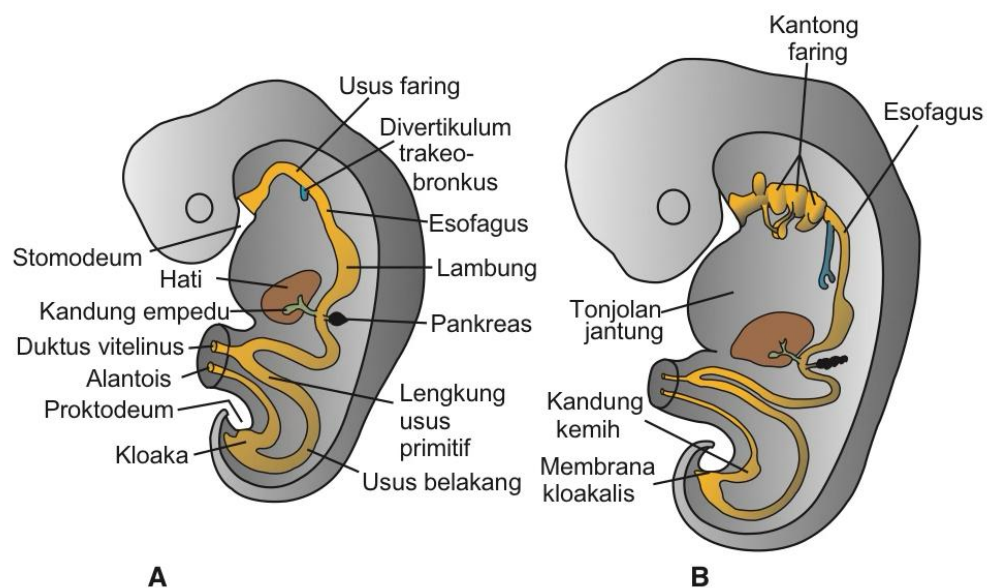
### 2.2.1 Definisi lambung

Lambung merupakan organ berongga yang terletak di antara esofagus dan duodenum, berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara makanan serta sebagai lokasi utama proses pencernaan mekanik dan kimiawi awal. Secara fisiologis, lambung memiliki dinding berotot yang kuat untuk mencampur

makanan dengan sekresi lambung, termasuk asam klorida (HCl) dan enzim pepsin, yang penting dalam pencernaan protein. Lambung juga menghasilkan mukus pelindung untuk mencegah kerusakan mukosa akibat sifat asam dari sekresinya (7,13).

### 2.2.2 Embriologi lambung

Lambung berkembang dari bagian kaudal usus depan (*foregut*), yang berasal dari endoderm lapisan embrional ketiga. Sekitar minggu ke-4 perkembangan embrio (Gambar 2.2), terbentuk tonjolan *fusiform* di bagian distal *foregut* yang menjadi cikal bakal lambung. Tonjolan ini muncul akibat proliferasi sel epitel endodermal yang dikelilingi oleh mesenkim dari *mesoderm splanknik*. Pada tahap ini, struktur lambung belum memiliki bentuk khas, tetapi mulai mengalami pemanjangan dan diferensiasi. Dinding dorsal tumbuh lebih cepat daripada dinding ventral, membentuk kurvatura mayor di sisi dorsal dan kurvatura minor di sisi ventral (14).



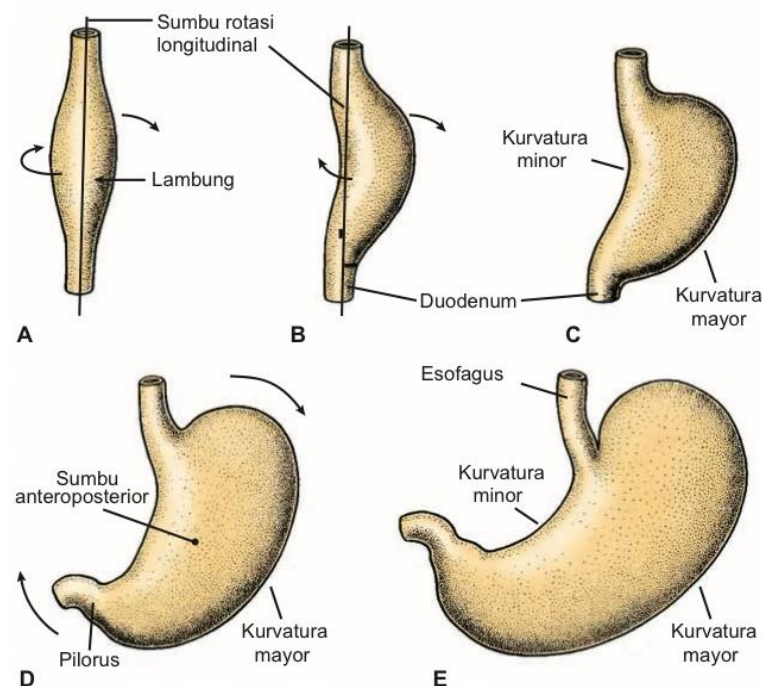
**Gambar 2.2 Mudigah Selama Perkembangan Minggu Keempat A dan Kelima B**  
Sumber: Langman's Medical Embryology Edisi 12 (14).

Lambung muncul sebagai pelebaran *fusiform* usus depan di minggu keempat perkembangan (Gambar 2.2). Selama minggu-minggu berikutnya, penampakan dan posisinya berubah banyak akibat perbedaan kecepatan pertumbuhan di berbagai regio dindingnya dan perubahan posisi organ-organ di

sekitarnya. Perubahan posisi lambung paling mudah dijelaskan dengan menganggapnya berputar mengelilingi sumbu longitudinal dan anteroposterior (Gambar 2.3) (14).

Lambung berputar  $90^\circ$  searah jarum jam mengelilingi sumbu longitudinalnya, yang menyebabkan sisi kirinya menghadap ke anterior dan sisi kanannya menghadap ke posterior (Gambar 2.3A-C). Nervus vagus kiri yang pada mulanya menyarafi sisi kiri lambung mengalami perubahan distribusi sehingga menyarafi dinding anterior, sedangkan nervus vagus kanan menyarafi dinding posterior. Selama perputaran ini, dinding posterior lambung yang asah tumbuh lebih cepat daripada bagian anterior, sehingga membentuk kurvatura mayor dan minor (Gambar 2.3C) (14).

Ujung sefalik dan kaudal lambung aslinya terletak di garis tengah, namun selama pertumbuhan selanjutnya, lambung berputar mengelilingi sumbu anteroposterior sedemikian rupa sehingga bagian kaudal atau pilorus bergerak ke kanan dan ke atas, dan bagian sefalik atau kardial bergerak ke kiri dan agak ke bawah (Gambar 2.3D,E). Lambung kemudian mencapai posisi akhirnya, dengan sumbu yang berjalan dari kiri atas ke kanan bawah (14).



**Gambar 2.3 Perputaran Lambung**

Sumber: Langman's Medical Embryology Edisi 12 (14).

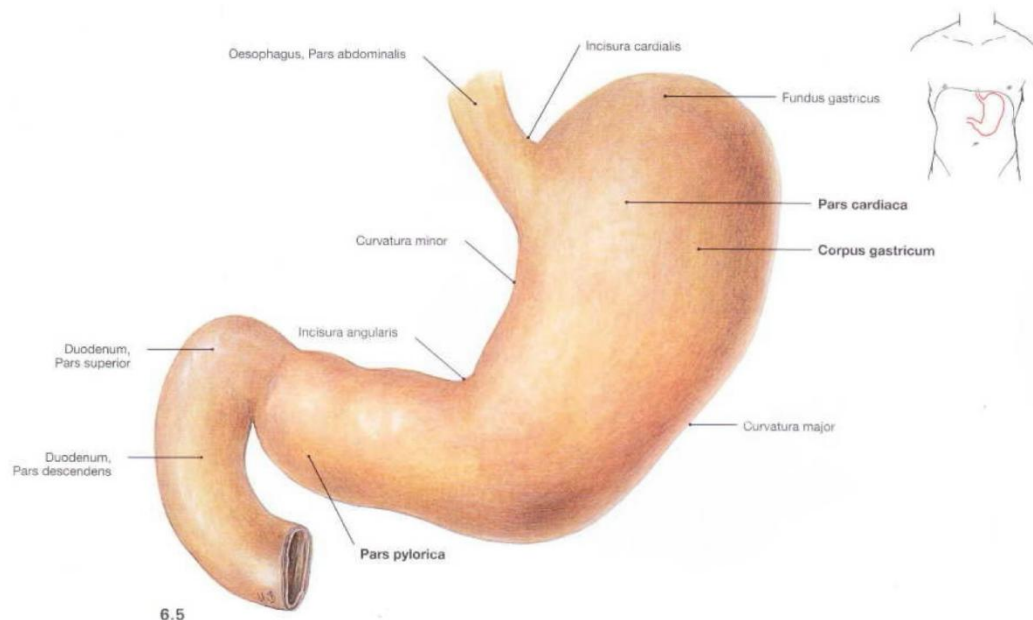
## 2.2.3 Struktur lambung

### 2.2.3.1 Struktur makroskopis lambung

*Gaster* memiliki tiga bagian (15):

1. *Pars cardiaca* adalah jalan masuk ke *gaster*.
2. *Corpus gastricum* adalah bagian utama dengan *fundus gastricus* di superior.
3. *Pars pylorica* adalah tempat keluar dari *gaster* yang berlanjut sebagai *antrum pyloricum* dan *canalis pyloricus*. *Canalis pyloricus* dikelilingi oleh *M. sphincter pyloricus*.

*Gaster* memiliki dinding anterior dan posterior (paries anterior dan posterior). *Curvatura minor* terletak di sisi kanan, *curvatura major* di sisi kiri. Lekukan pada *curvatura minor* (*incisura angularis*) menandakan awal *pars pylorica*. *Curvatura major* juga mulai dengan lekukan yang menandakan sudut HIS antara *oesophagus* dan *gaster* (*incisura cardialis*). Di dalam *gaster*, transisi di antara kedua organ tersebut ditandai dengan lipat mukosa yang, bersama-sama dengan katup angiomuskular gastro-oesophagus, berperan pada penutupan *gaster* (15).



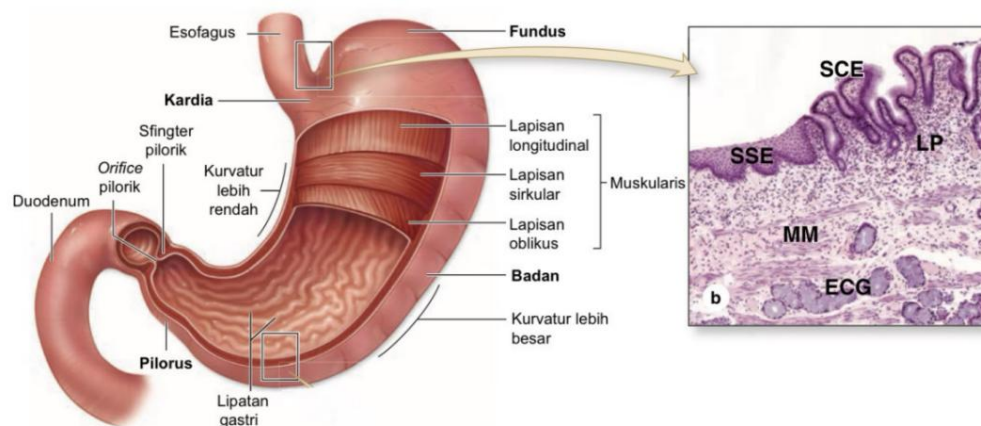
**Gambar 2.4 Bagian Lambung**

Sumber: Sobotta Atlas Anatomi Manusia Jilid 2 Edisi 23(15).

### 2.2.3.2 Struktur histologis lambung

Lambung merupakan suatu pelebaran otot saluran cerna tempat pencernaan mekanik dan kimia berlangsung. Daerah utama lambung adalah kardia, fundus, korpus, dan pilorus, semua dengan lipatan memanjang lambung atau *rugae*. Permukaan mukosa lambung dibagi menjadi mukosa oksintik dan daerah kelenjar pilorus berdasarkan perbedaan dalam sekresi kelenjar. Muskularis memiliki 3 lapisan (Gambar 2.5) (16).

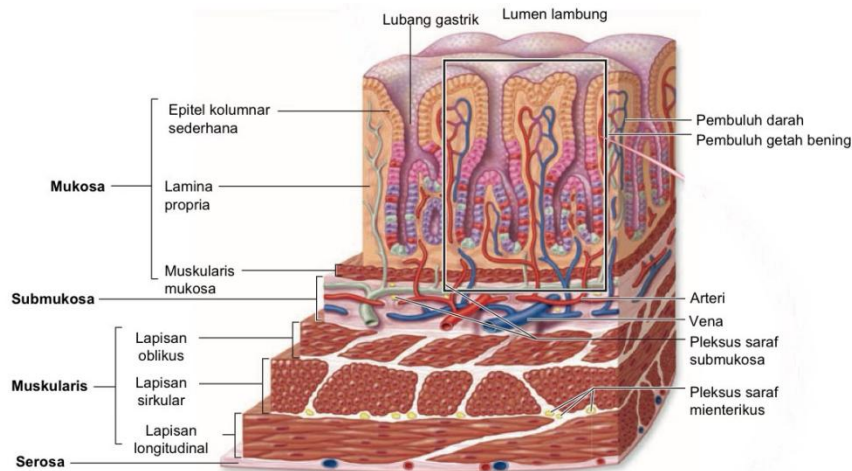
Secara histologi pada peralihan esofagus-lambung, epitel berlapis gepeng (SSE) yang melapisi esofagus langsung diganti oleh epitel selapis silindris (SCE) lambung. Juga tampak kelenjar mukosa kardiak esofagus (ECG) di bawah lamina propria (LP) dan mukosa muskularis (MM) (Gambar 2.5) (16).



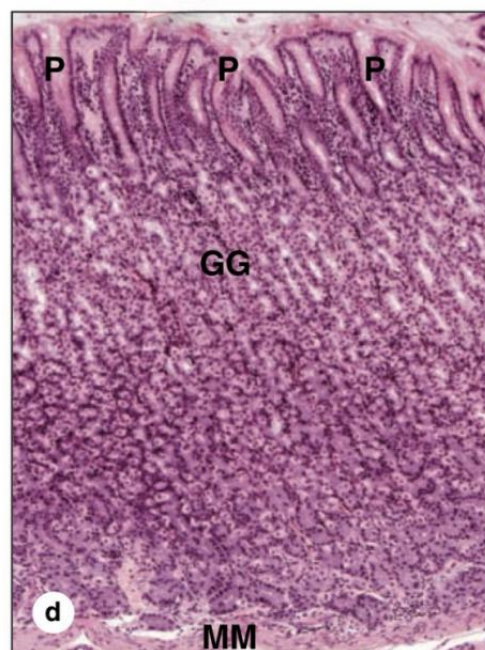
**Gambar 2.5 Daerah Lambung Anterior (H&E; pembesaran 75x)**

Sumber: Junqueira's Basic Histology Edisi 14(16).

Mukosa lambung terdiri atas epitel permukaan yang berlekuk ke dalam lamina propria dengan kedalaman yang bervariasi. Invaginasi disebut *foveola gastricae* yang membentuk jutaan dari lubang gastrik, masuk ke kelenjar lambung. Permukaan sel mukosa yang melapisi lumen dan lubang gastrik menyekresi tebal, adheren, serta sangat kental lapisan mukosa yang banyak dalam ion bikarbonat dan melindungi mukosa dari kedua efek abrasif pada makanan intraluminal dan efek korosif dari asam lambung. Struktur ini dilapisi oleh epitel selapis silindris yang mengandung lima jenis sel fungsional (Gambar 2.6) (16).



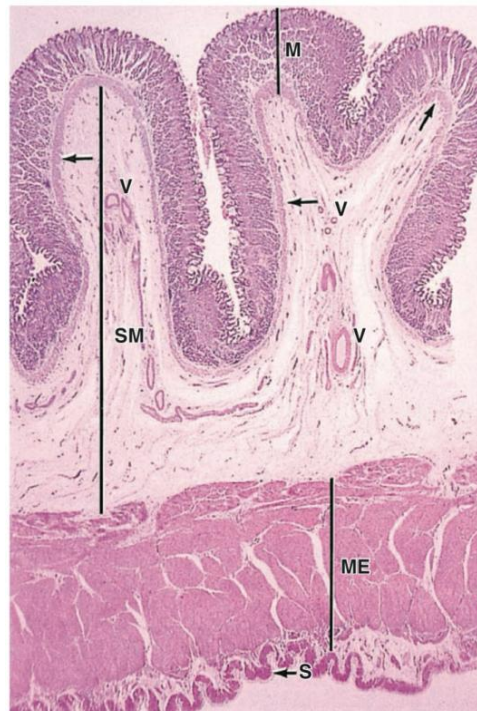
**Gambar 2.6 Dinding Lambung Pandangan Melintang**  
 Sumber: Junqueira's Basic Histology Edisi 14(16).



**Gambar 2.7 Bagian Histologis Mukosa Gastrik (H&E; pembesaran 75x)**  
 Sumber: Junqueira's Basic Histology Edisi 14(16)

Lubang gastrik menunjukkan kelenjar tubular yang panjang dan bercabang serta memperpanjang melalui ketebalan penuh dari lamina propria. Sel punca untuk epitel yang melapisi kelenjar, lubang, dan lumen lambung ditemukan di *isthmus* antara setiap lubang gastrik serta kelenjar gastrik. Sel punca pluripoten membagi secara asimetris, memproduksi sel-sel progenitor untuk semua sel epitel yang lain. Sejumlah sel anak bergerak ke atas dan menggantikan

sel mukosa di *foveolae* dan permukaan, yang mempunyai waktu pergantian 4 hingga 7 hari. Sel-sel progenitor lainnya bermigrasi lebih dalam dan berdiferensiasi ke dalam sel-sel sekretori dari kelenjar yang membalikkan lebih banyak secara lambat dari permukaan sel-sel mukosa (16). Sediaan histologis dari mukosa lambung menampakkan *foveolae gastricae* (P) dan kelenjar (GG) dikelilingi sel lamina propria. Mukosa muskularis (MM) di bawahnya juga terlihat (Gambar 2.7) (16).

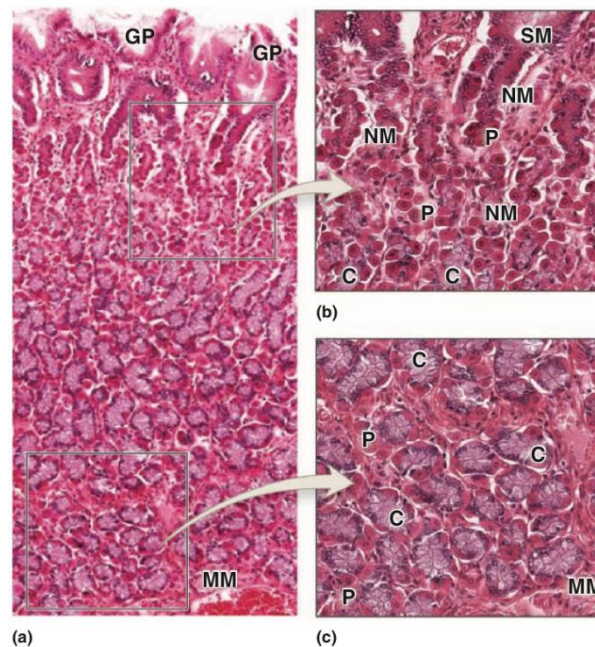


**Gambar 2.8 Mikrograf Dinding Lambung (H&E; pembesaran 12x)**

Sumber: Junqueira's Basic Histology Edisi 14(16)

Mikrograf dinding lambung dengan pembesaran lemah di fundus memperlihatkan ketebalan relatif keempat lapisan utama: mukosa (M), submukosa (SM), muskularis eksterna (ME) dan serosa (S). Dua *rugae* (lipatan) terpotong secara transversal dan terdiri atas mukosa dan submukosa. Mukosa terkemas rapat dengan kelenjar tubular bercabang yang menembus seluruh ketebalan lamina propria sehingga lapisan tersebut tidak dapat dibedakan pada pembesaran ini. Muskularis mukosa (panah), tepat di bawah ujung basal kelenjar gastrik diperlihatkan. Submukosa terutama berupa jaringan ikat longgar dengan pembuluh darah (V) dan limfe (Gambar 2.8) (16).

Lamina propria yang terovaskularisasi dan mengelilingi serta menunjang *foveolae* dan kelenjar tersebut mengandung serabut otot polos, sel limfoid kapiler, dan limfatik. Mukosa dan submukosa dipisahkan oleh selapis otot polos, yaitu muskularis mukosa. Pada bagian dalam fundus dan tubuh kelenjar gastrik sendiri mengisi sebagian besar dari mukosa, dengan beberapa seperti kelenjar yang dibentuk oleh percabangan di *isthmus* atau leher dari masing-masing lubang gastrik. Sel epitel sekretori pada kelenjar gastrik yang distribusi tidak merata dan pembebasan produk yang merupakan kunci untuk fungsi lambung (16).



**Gambar 2.9 Kelenjar Gastrik (H&E; pembesaran 200x)**  
Sumber: Junqueira's Basic Histology Edisi 14(16)

Berdasarkan gambar diatas bagian (a) menunjukkan tampak panjang, bergelung kelenjar gastrik penetrasi lengkap ketebalan pada mukosa, dari lubang gastrik (GP) ke mukosa muskularis (MM) (16). Pada gambar bagian (b) menunjukkan di dalam leher pada kelenjar gastrik, di bawah permukaan sel-sel mukosa (SM) lapisan lubang gastrik, adalah sel mukus leher (MN), tersebar secara individu atau berkerumun di antara sel-sel parietal (P) dan sel-sel punca yang menimbulkan ke semua sel epitel kelenjar. Banyak sel parietal (P) adalah sel khusus besar sering menggebul dari tubulus, dengan pusat nukleus

dikelilingi oleh secara intens sitoplasma eosinofilik dengan ultrastruktur tidak biasa. Sel-sel ini menghasilkan HCl, dan banyak mitokondria diperlukan untuk proses ini menyebabkan eosinofilia tersebut. Sel chief (C) mulai muncul di dalam regio leher. Sekitar ini kelenjar tubular berbagai sel dan mikrovaskulatur dalam jaringan ikat (16).

Pada gambar bagian (c) menunjukkan dekat muskularis mukosa (MM), basis dari kelenjar ini mengandung sedikit sel-sel parietal (P) tapi lebih banyak sel chief zimogenik (C). Sel chief ditemukan di kluster, dengan nukleus basal dan sitoplasma basofilik. Dari apikal berakhir ini sel chief mensekresi pepsinogen, prekursor zimogen untuk protease pepsin utama. Zimogen granula sering dihapus atau tidak terpulask dengan baik dalam perwarnaan (16).

#### 2.2.4 Fisiologi lambung

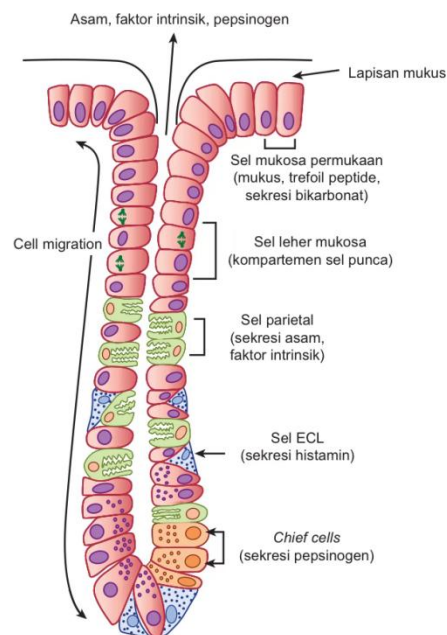
Lambung melakukan tiga fungsi utama:

1. Fungsi terpenting lambung adalah menyimpan makanan yang masuk hingga makanan dapat disalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan penyerapan yang optimal. Diperlukan waktu beberapa jam untuk mencerna dan menyerap satu porsi makanan yang dikonsumsi hanya dalam bilangan menit. Usus halus adalah tempat utama pencernaan dan penyerapan, lambung perlu menyimpan makanan dan menyalurkannya ke duodenum dengan kecepatan yang tidak melebihi kapasitas usus halus (17).
2. Lambung mengeluarkan asam hidroklorida (HCl) dan enzim yang memulai pencernaan protein (17).
3. Melalui gerakan mencampur lambung, makanan yang tertelan dihaluskan dan dicampur dengan sekresi lambung untuk menghasilkan campuran cair kental yang dikenal sebagai kimus. Isi lambung harus diubah menjadi kimus sebelum dapat dialirkan ke duodenum (17).

Lambung memiliki berbagai mekanisme proteksi untuk mempertahankan integritas mukosanya terhadap agresi asam dan enzim pencernaan yang sangat kuat yaitu:

### 1. Sekresi Mukus

Seluruh permukaan mukosa lambung di antara kelenjar-kelenjar memiliki lapisan berkesinambungan sel mukus jenis khusus, yang disebut "sel-sel mukus permukaan" (Gambar 2.10). Sel-sel tersebut menyekresi sejumlah besar mukus kental yang melapisi mukosa lambung dengan suatu lapisan gel mukus sering kali dengan ketebalan lebih dari 1 mm, sehingga menyediakan suatu cangkang proteksi utama bagi dinding lambung yang juga berperan untuk melumasi transpor makanan (7).



**Gambar 2.10 Struktur Sebuah Kelenjar Lambung**

Sumber: Ganong Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 24 (18).

### 2. Sekresi Bikarbonat

Sel mukosa lambung juga mensekresikan ion bikarbonat yang terperangkap di dalam lapisan mukus. Bikarbonat ini menetralkan asam lambung di dekat permukaan epitel, menciptakan pH netral di permukaan mukosa. Berdasarkan itu, dinding lambung normal tidak secara langsung terpapar pada sekresi lambung yang sangat asam dan proteolitik. Kontak

yang ringan sekali pun dengan makanan atau iritasi mukosa apapun secara langsung akan merangsang sel-sel mukus permukaan untuk menyekresikan mukus tambahan yang lengket, alkalis dan kental ini (7).

3. Turnover Sel Epitel yang Cepat

Sel epitel permukaan lambung mengalami proliferasi dan pergantian (turnover) sangat cepat, dengan umur sel sekitar 3–5 hari. Waktu terjadi kerusakan akibat asam lambung atau trauma kecil, sel punca (stem cell) yang terletak di leher kelenjar lambung akan segera membelah dan bermigrasi untuk menggantikan sel-sel epitel yang rusak. Mekanisme ini penting untuk mempertahankan integritas mukosa dan mencegah terjadinya erosi atau ulkus lambung (7). Kecepatan turnover ini adalah salah satu faktor utama dalam mempertahankan sawar mukosa, bersama dengan sekresi mukus dan bikarbonat (18).

4. Aliran Darah Mukosa yang Cukup

Sirkulasi darah di mukosa lambung membantu menyuplai nutrisi dan oksigen untuk regenerasi sel, serta membawa ion bikarbonat ke jaringan mukosa. Penurunan aliran darah dapat menyebabkan gangguan sawar mukosa lambung yang kemudian mempermudah terjadinya kerusakan (7).

5. Regulasi Melalui Prostaglandin

Prostaglandin lokal (terutama PGE<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub>) berperan penting dalam meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan aliran darah mukosa, serta menghambat sekresi asam berlebih (11,17). Prostaglandin disintesis secara lokal oleh mukosa lambung melalui jalur (COX-1). Pentingnya prostaglandin terlihat dari fakta bahwa obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (AINS) yang menghambat enzim COX-1 dan COX-2 akan mengurangi produksi prostaglandin ini, sehingga dapat mengganggu proteksi ini (7,18).

## 2.2.5 Kerusakan struktur lambung

### 2.2.5.1 Kerusakan struktur histopatologis sel mukosa lambung

Kerusakan struktur histologi sel mukosa lambung diamati dan diukur menggunakan skor degenerasi sel mukosa lambung dengan kriteria penilaian yang disusun secara semi-kuantitatif berdasarkan prinsip penilaian histopatologi toksikologi *International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice* (INHAND) (19). Skor numerik dan persentase sel dimodifikasi oleh peneliti untuk keperluan kuantifikasi data histologis. Struktur yang diamati adalah sel mukosa lambung normal dan sel mukosa lambung yang mengalami degenerasi, kemudian hasil pengamatan dicatat dan disesuaikan dengan skor yang ada.

**Tabel 2.1 Skor Degenerasi Sel Mukosa Lambung**

Sumber: INHAND (2016) (19); dengan modifikasi oleh peneliti.

Skor	Persentase Kerusakan Sel	Deskripsi Histopatologis
0	0%	Tidak ada degenerasi; sel normal: inti bulat, sitoplasma homogen, struktur epitel rapi.
1	<25%	Degenerasi minimal: vakuolisasi ringan, sitoplasma sedikit mengembang, susunan sel masih teratur.
2	25–50%	Degenerasi ringan–sedang: vakuolisasi sedang, pembengkakan sitoplasma lebih luas, batas sel mulai kabur, beberapa inti menunjukkan piknosis.
3	50%–75%	Degenerasi sedang: vakuolisasi luas, banyak sel membengkak, inti menunjukkan karioreksis/piknosis, susunan epitel tidak lagi kompak.
4	>75%	Degenerasi berat: hampir seluruh sel terdampak, vakuolisasi meluas, nekrosis awal dan gangguan struktural parah, epitel terdeskuamasi.

## 2.3 Tikus (*Rattus norvegicus*)

### 2.3.1 Definisi tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan binatang yang termasuk dalam ordo *Rodentia*, sub ordo *Myormopha*, family *Muridae*. Tikus merupakan hewan yang dikenal sebagai hewan pengganggu dalam kehidupan manusia. Hewan pengerat dan pemakan segala jenis makanan (omnivora) ini sering menimbulkan kerusakan dan kerugian dalam kehidupan manusia seperti dalam bidang pertanian, perkebunan, permukiman, dan kesehatan (20,21).

Tikus merupakan binatang percobaan yang umum dipakai dalam penelitian ilmiah. Lama hidup tikus dapat mencapai umur 3,5 tahun dengan kecepatan tumbuh 5 gram perhari. Berat badan tikus dewasa mencapai 450 gram. tikus berukuran lebih besar dan lebih cerdas daripada mencit. Tikus yang sering digunakan dalam penelitian adalah tikus putih yang bersifat lebih tenang dan mudah dikerjakan beberapa intervensi, tidak terlalu takut terhadap cahaya, serta tidak begitu cenderung berkumpul sesama jenis. Aktivitas tikus tidak terlalu terganggu oleh kehadiran manusia disekitarnya, bila tikus diperlakukan kasar atau kekurangan makanan maka tikus akan menjadi galak dan sering kali menyerang si pemegang. Tingkah laku tikus umumnya menggali, mengunyah, menyelidiki tanda aroma sesuatu, memanjat, bersarang, dan mencari makan (22).

Tikus memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus (22).

### 2.3.2 Taksonomi tikus (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah (22):

Kingdom	: <i>animalia</i>
Filum	: <i>chordate</i>
Kelas	: <i>mamalia</i>
Ordo	: <i>rodentia</i>
Subordo	: <i>odontoceti</i>
Familia	: <i>murinane</i>

Genus : *rattus*  
 Spesies : *Rattus norvegicus*

### 2.3.3 Data biologis tikus (*Rattus norvegicus*)

Berikut disajikan tabel berisi data biologis tikus (*Rattus norvegicus*) (22).

**Tabel 2.2 Data Biologi Tikus (*Rattus norvegicus*)**  
 Sumber: Data biologi tikus dalam Purwo Sri Rejeki (22).

Lama hidup	2 – 3 tahun
Masa reproduksi	Reproduksi aktif selama satu tahun
Maturasi seksual	37 – 75 hari
Umur dewasa	40 – 60 minggu
Berat badan dewasa jantan	267 – 450 gram
Berat badan dewasa betina	225 – 325 gram
Siklus estrus	4 – 5 hari
Lama gestasi	20 – 22 hari
Suhu tubuh	99,9°F (37,3°C)
Denyut jantung	300 – 500bmp
Respirasi	70 – 150 kali per menit
Target suhu lingkungan	50 – 68°F (18 – 26°C)
Target kelembapan lingkungan	40 – 70%
Penyapihan	21 hari
Minum	22 – 33 ml/hari

### 2.3.4 Prinsip penelitian hewan coba

Dalam pelaksanaan penelitian, peneliti harus membuat dan menyesuaikan protokol dengan standar yang berlaku secara ilmiah dan etik penelitian kesehatan. Prinsip penelitian kesehatan secara umum tercantum dalam *World Medical Association*, yaitu (23):

1. *Respect* yaitu menghormati hak dan martabat makhluk hidup, kebebasan memilih dan berkeinginan, serta bertanggung jawab terhadap dirinya, termasuk hewan coba.
2. *Beneficiary* yaitu bermanfaat bagi manusia dan makhluk lain, manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan risiko yang diterima.
3. *Justice* yaitu bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan.

Peneliti haruslah mengikuti prinsip *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (3R) sebagai prinsip etika ketika hendak melakukan penelitian menggunakan hewan, tiga prinsip tersebut yaitu (24):

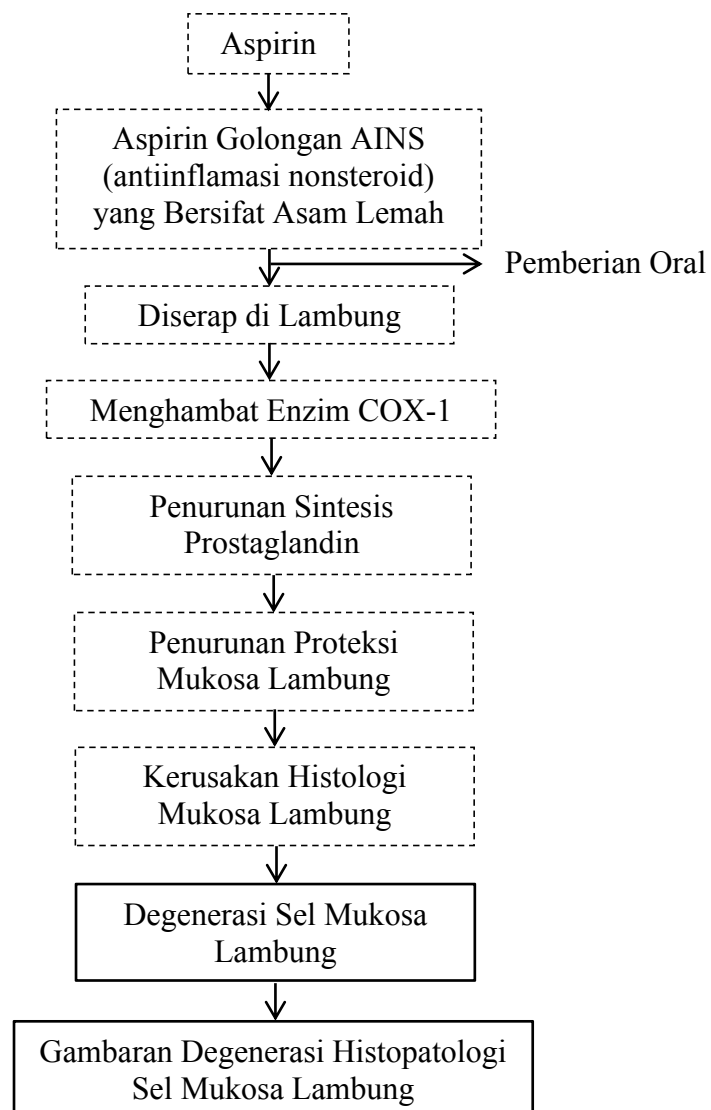
1. *Replacement* atau menggantikan adalah banyaknya hewan percobaan yang perlu digunakan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari penelitian sebelumnya, maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.
2. *Refinement* atau perbaikan adalah upaya modifikasi dalam manajemen pemeliharaan atau prosedur penelitian sehingga dapat meningkatkan kesejahteraan hewan atau mengurangi bahkan menghilangkan rasa sakit dan stres pada hewan coba.
3. *Reduction* atau pengurangan adalah strategi penggunaan hewan dalam jumlah minimal untuk menghasilkan data yang serupa yang diharapkan dari penelitian.

Setelah melewati *replacement*, *reduction*, peneliti harus memasuki langkah berikutnya yaitu *refinement*. Pada tahap ini, peneliti atau pengguna hewan coba harus memperhatikan metode pemeliharaan dan perlakuan yang akan digunakan pada hewan coba. Pemeliharaan dan perlakuan tersebut harus melihat aspek kesejahteraan hewan (*animal welfare*) yang dikenal sebagai *5 Freedoms of Animal Welfare* (SF), yaitu sebagai berikut (20,25):

1. *Freedom from hunger and thirst* yaitu hewan bebas dari rasa lapar dan haus. Hewan harus diberikan makanan yang sesuai dengan jenis hewan dalam jumlah yang cukup, bersih, dan kandungan gizi yang cukup.
2. *Freedom from discomfort* yaitu hewan bebas dari kepanasan dan ketidaknyamanan fisik dengan menyiapkan tempat tinggal yang sesuai dengan hewan.
3. *Freedom from pain, injury and diseases* yaitu hewan harus bebas dari luka, penyakit, dan rasa sakit dengan melakukan tindakan untuk pencegahan penyakit.

4. *Freedom from fear and distress* yaitu hewan bebas dari rasa takut dan penderitaan dilakukan dengan memastikan kondisi dan perlakuan yang diterima hewan bebas dari rasa takut dan stres.
5. *Freedom to express their normal behavior* yaitu hewan bebas mengekspresikan perilaku normal dan alami dengan menyiapkan kandang yang sesuai dengan hewan.

#### 2.4 Kerangka Teori

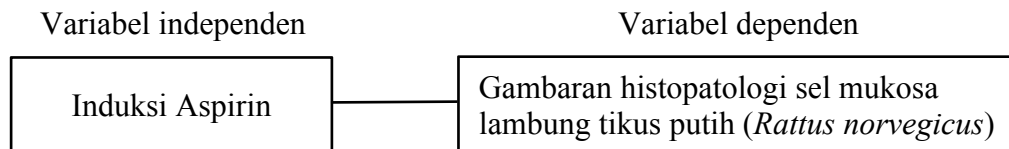


**Gambar 2.11 Kerangka Teori**

Keterangan: ----- (Tidak diteliti)

————— (Diteliti)

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.12 Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis Penelitian

### 2.6.1 Hipotesis null (H<sub>0</sub>)

1. Tidak terdapat pengaruh induksi aspirin dosis 80 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.
2. Tidak terdapat pengaruh induksi aspirin dosis 100 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.
3. Tidak terdapat perbedaan pengaruh induksi aspirin dosis 80 mg per hari dan 100 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

### 2.6.2 Hipotesis alternative (H<sub>a</sub>)

1. Terdapat pengaruh induksi aspirin dosis 80 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.
2. Terdapat pengaruh induksi aspirin dosis 100 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.
3. Terdapat perbedaan pengaruh induksi aspirin dosis 80 mg per hari dan 100 mg per hari terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah *True Eksperimental* laboratorium dengan pendekatan *post test only control group design* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

#### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

##### 3.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (USU).

##### 3.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni sampai Agustus 2025.

#### **3.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel**

##### 3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara (USU).

##### 3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar berumur 10 – 16 minggu (dewasa) dengan berat  $\pm 200$  gram. Sampel yang digunakan berdasarkan kriteria di bawah ini:

1. Kriteria inklusi: Tikus Wistar jantan, berbulu putih dan halus, sehat ditandai dengan bergerak aktif dan tingkah laku normal, umur 10 – 16 minggu (dewasa) dan berat badan  $\pm 200$  gram.
2. Kriteria eksklusi: Mati saat penelitian.

### 3.3.3 Besar sampel

Penetapan sampel tiap kelompok dihitung dengan menggunakan rumus Federer, dimana (t) adalah jumlah ulangan untuk tiap perlakuan dan (n) adalah jumlah sampel. Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Berdasarkan rumus di atas maka dapat dilakukan perhitungan untuk mendapatkan besar sampel sebagai berikut:

t = 3, maka didapatkan:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(3-1) \geq 15$$

$$(n-1)2 \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5$$

$$n \geq 9$$

Berdasarkan hasil perhitungan diatas didapatkan besar sampel sebanyak 9 ekor tikus Wistar jantan atau lebih pada tiap kelompok. Dengan demikian, jumlah tikus Wistar jantan semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 27 ekor tikus Wistar jantan.

Mengantisipasi adanya tikus Wistar jantan yang mati pada saat penelitian berlangsung, maka digunakan rumus dan perhitungan sebagai berikut:

$$N = n / 1-f$$

N = Besar sampel setelah dikoreksi

n = Jumlah sampel

f = Persentase sampel *drop out* berdasarkan estimasi sebelumnya (10%)

$$N = n / 1-f$$

$$N = 9 / 1-10\%$$

$$N = 9 / 0,9$$

$$N = 10$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas total sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan. Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan tersebut dibagi dalam 3 kelompok uji dengan masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus Wistar jantan.

#### 3.3.4 Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*, yaitu pengambilan sampel secara acak dari populasi tikus galur wistar jantan yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu, hingga diperoleh sebanyak 30 ekor tikus. Setiap anggota populasi memiliki peluang yang sama untuk terpilih sebagai sampel dan proses pengacakan dilakukan dengan menggunakan undian.

### 3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 3.4.1 Variabel penelitian

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 2 yaitu:

1. Variabel dependen (terikat)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus Wistar jantan.

2. Variabel independen (bebas)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah induksi aspirin dalam dosis 80 mg mg per hari dan 100 mg per hari selama 21 hari.

### 3.4.2 Definisi operasional

**Tabel 3.1 Definisi Operasional**

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Induksi Aspirin	Induksi aspirin secara oral menggunakan sonde lambung pada tikus Wistar jantan dalam dua variasi dosis selama 21 hari	Menghitung dosis aspirin menggunakan timbangan digital berdasarkan berat badan tikus	Sput oral bertanda dosis, timbangan digital	(7,2 mg/kgBB) dan (9 mg/kgBB)	Rasio
2.	Gambaran Histopatologi Sel Mukosa Lambung Tikus Jantan Wistar	Pengamatan sel mukosa lambung	Menilai sel mukosa lambung yang terlihat pada 5 lapang pandang pembesaran 10 × 40 kali dengan penilaian gambaran histopatologi yaitu degenerasi sel	Tabel skoring degenerasi sel mukosa lambung dan mikroskop cahaya	Skor 0 (0 %): Tidak ada degenerasi; sel mukosa lambung normal, dengan inti bulat, sitoplasma homogen, dan struktur epitel rapi. Skor 1 (<25 %): Degenerasi minimal; terlihat vakuolisasi ringan, sitoplasma sedikit mengembang, dan susunan sel masih teratur Skor 2 (25–50 %): Degenerasi ringan–sedang; terlihat vakuolisasi sedang, pembengkakan sitoplasma lebih	Ordinal

luas, batas sel mulai kabur, dan beberapa inti menunjukkan piknosis.

Skor 3 (50–75 %): Degenerasi sedang; terlihat vakuolisasi luas, banyak sel membengkak, inti menunjukkan karioreksis/piknosis, dan susunan epitel tidak lagi kompak.

Skor 4 (> 75 %): Degenerasi berat; terlihat hampir seluruh sel mukosa lambung terdampak, vakuolisasi meluas, nekrosis awal, gangguan struktural parah, dan epitel terdeskuamasi.

---

### 3.5 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, aspirin (asam asetilsalisilat), Na-CMC 0,5%, *Hematoxylin Eosin* (HE), *xylol*, formalin 10 %, air hangat bersuhu 60°C, paraffin, kaca objek, eter, NaCl 0,9 %, *Neutral Buffer Formalin* 10 %, alkohol 70 %, alkohol 80 %, dan alkohol 90 %.

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus, timbangan hewan, neraca analitik, kertas timbang, mortar dan pestle porselen, spatula logam, gelas beker, gelas ukur, labu ukur, batang pengaduk kaca, hot plate dengan magnetic stirrer, botol reagen, sonde lambung, tabung reaksi beserta rak tabung, minor set, tissue cassette, toples preparat, mikrotom, dan mikroskop cahaya.

### 3.7 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data

#### 3.7.1 Persiapan penelitian

Persiapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Disiapkan tikus putih galur Wistar jantan berumur 10 – 16 minggu (dewasa) dengan bobot  $\pm$  200 gram.
2. Disiapkan kandang tikus.
3. Dipilih tikus Wistar jantan secara acak sesuai kriteria inklusi dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu normal, 1 dan 2
  - a. Kelompok normal: tikus Wistar jantan kelompok normal yaitu tikus yang hanya diberikan makan dan minum tanpa perlakuan apapun.
  - b. Kelompok 1: tikus Wistar jantan yang akan diinduksi aspirin per oral dosis 80 mg per hari.
  - c. Kelompok 2: tikus Wistar jantan yang akan diinduksi aspirin per oral dosis 100 mg per hari.
4. Setiap kandang diisi 10 ekor tikus untuk diaklimatisasikan selama 7 hari agar tidak stres saat penelitian.
5. Tikus diberikan makan berupa pakan Comfeed BR-505 dan minum aquades secara *ad libitum* setiap hari.

6. Disiapkan larutan aspirin yaitu aspirin dihaluskan menjadi serbuk kemudian dilarutkan dengan Na-CMC 0,5% hingga menjadi larutan homogen untuk diberikan terhadap tikus.
7. Disiapkan alat untuk melakukan eutanasia dan pembedahan tikus.
8. Disiapkan alat untuk menampung organ lambung tikus.

### 3.7.2 Cara penelitian

#### 3.7.2.1 Persiapan sampel aspirin

Konversi dosis manusia ke dosis tikus pada penelitian ini dilakukan berdasarkan tabel konversi baku menurut Laurence dan Bacharach (1964). Dosis manusia sebesar 80 mg per hari dikalikan dengan faktor konversi 0,018, sehingga diperoleh hasil 1,44 mg per hari untuk dosis tikus. Berdasarkan berat badan tikus 200 gr (0,2 kg), maka dosis tersebut setara dengan 7,2 mg/kgBB per hari. Perhitungan yang sama dilakukan pada dosis manusia sebesar 100 mg per hari, yang menghasilkan dosis setara 1,8 mg per hari atau 9 mg/kgBB perhari untuk tikus.

Aspirin yang digunakan berbentuk tablet, kemudian dihancurkan hingga menjadi serbuk halus. Serbuk tersebut dilarutkan dalam larutan suspensi Na-CMC 0,5% sebagai bahan penggantung agar aspirin tersuspensi merata dan mudah diberikan secara oral.

#### 3.7.2.2 Perlakuan sampel

1. Pada hari ke-8, masing masing kelompok tikus dipisahkan ke dalam kandang untuk dilakukan pemberian aspirin, kecuali kelompok normal.
2. Pada masing masing kelompok, tikus diberi makan berupa pakan Comfeed BR-505 dan minum aquades secara *ad libitum* selama 21 hari.
3. Pemberian aspirin dilakukan dengan cara menggunakan handuk atau alat restrainer yang dibalut ringan agar tidak stres dan tidak bergerak liar. Aspirin diberikan menggunakan sonde lambung yang dihubungkan ke spuit. Sondanya dimasukkan perlahan ke dalam mulut hingga mencapai lambung. Larutan aspirin disuntikkan secara perlahan untuk mencegah regurgitasi atau trauma lambung.
4. Pemberian aspirin dilakukan sebanyak 2 perlakuan sebagai berikut.

- a. Tikus putih di kandang dengan kode P1 akan diinduksi aspirin per oral dosis 7,2 mg/kgBB sekali sehari pada pukul 09.00 WIB setelah makan selama 21 hari.
  - b. Tikus putih di kandang dengan kode P2 akan diinduksi aspirin per oral dosis 9 mg/kgBB sekali sehari pada pukul 09.00 WIB setelah makan selama 21 hari.
5. Pembedahan dilakukan pada hari ke-29 dan diambil sampel lambungnya.

#### 3.7.2.3 Pembuatan preparat histopatologi sel mukosa lambung

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan cara organ tikus (lambung) difiksasi menggunakan *neutral buffer formalin* 10%, kemudian jaringan lambung bagian korpus dipotong dengan ketebalan 0,3 – 0,5 mm dan dimasukkan ke dalam *tissue cassette*. Selanjutnya dilakukan dehidrasi dengan cara berturut-turut menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat masing-masing 70%, 80%, 90%, dengan merendam preparat ke dalam alkohol I, II, dan III secara berurutan dalam toples selama dua jam. Selanjutnya ialah proses *clearing*, jaringan dibersihkan menggunakan *xylol* kemudian dicetak menggunakan blok paraffin sehingga sediaan tercetak dalam blok dan disimpan dalam lemari es selama 24 jam. Setelah itu blok yang berisi jaringan tersebut dipotong menggunakan mikrotom setebal 4–5  $\mu\text{m}$ . Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60°C selama 24 jam untuk merenggangkan agar jaringan tidak terlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan dalam gelas objek dan diwarnai dengan *Hematoxylin and Eosin* (H&E). Selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop cahaya.

#### 3.7.2.4 Analisis histopatologi sel mukosa lambung

Preparat histopatologi sel mukosa lambung diamati dibawah mikroskop cahaya dalam 5 lapang pandang yang berbeda, dengan pembesaran 10 × 40 kali. Setiap lapang pandang dihitung jumlah sel mukosa lambung yang mengalami degenerasi. Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi sel mukosa lambung pada lima lapang pandang dari masing masing tikus dengan model skoring (Tabel 3.2). Pengamatan dilakukan pada setiap sampel yang terdapat didalam kelompok uji, sehingga dapat dibandingkan perbedaan tingkat

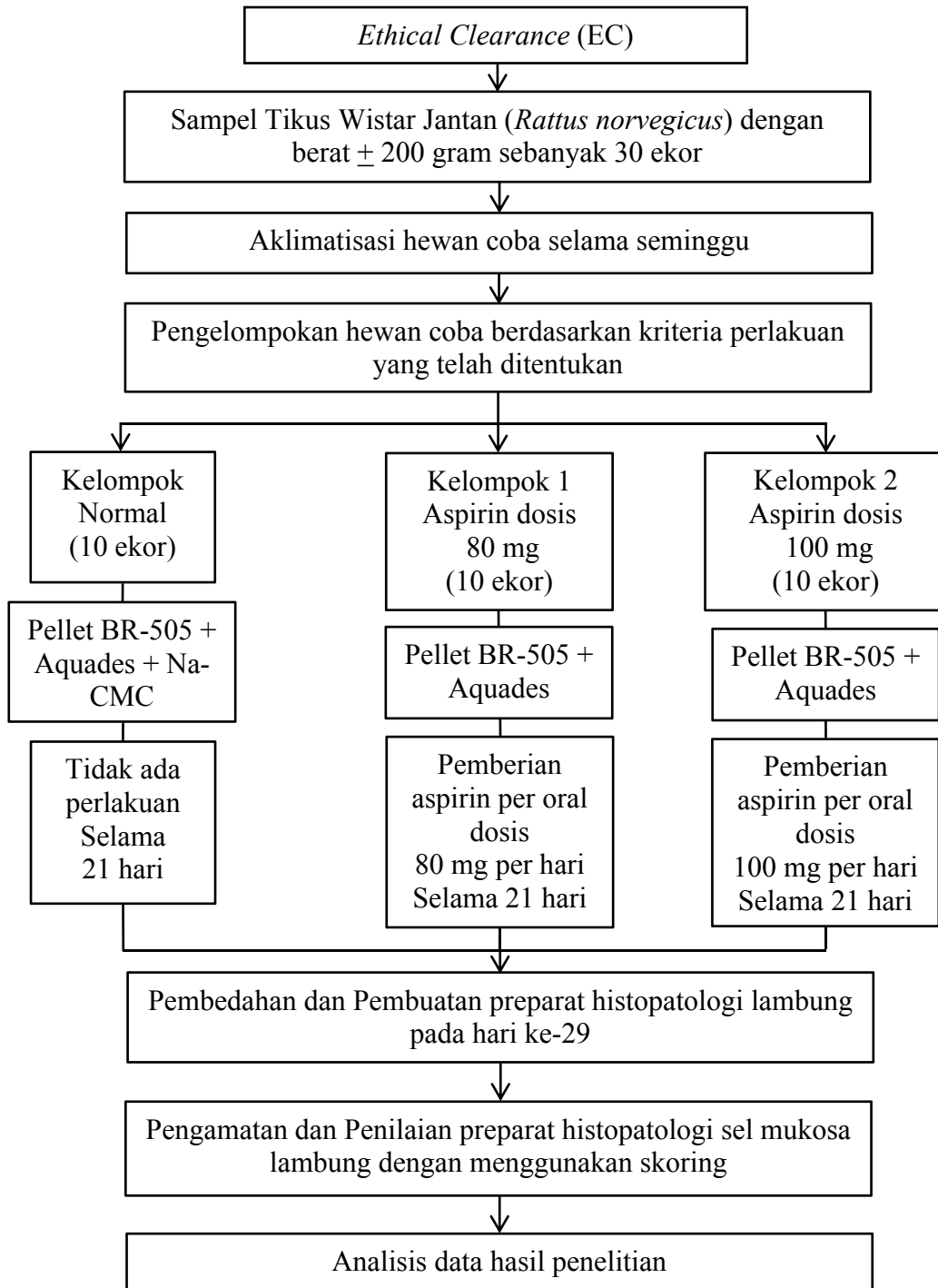
kerusakan sel mukosa lambung yang terjadi di antara sampel dan kelompok sampel.

**Tabel 3.2 Skor Degenerasi Sel Mukosa Lambung**

Sumber: INHAND (2016) dengan modifikasi oleh peneliti.

Skor	Persentase Kerusakan Sel	Deskripsi Histopatologis
0	0%	Tidak ada degenerasi; sel normal: inti bulat, sitoplasma homogen, struktur epitel rapi.
1	<25%	Degenerasi minimal: vakuolisasi ringan, sitoplasma sedikit mengembang, susunan sel masih teratur.
2	25–50%	Degenerasi ringan–sedang: vakuolisasi sedang, pembengkakan sitoplasma lebih luas, batas sel mulai kabur, beberapa inti menunjukkan piknosis.
3	<u>50%–75%</u>	Degenerasi sedang: vakuolisasi luas, banyak sel membengkak, inti menunjukkan karioreksis/piknosis, susunan epitel tidak lagi kompak.
4	<u>≥75%</u>	Degenerasi berat: hampir seluruh sel terdampak, vakuolisasi meluas, nekrosis awal dan gangguan struktural parah, epitel terdeskuamasi.

### 3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

### 3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.9.1 Cara pengolahan data

1. Pemeriksaan data (*Editting*)

*Editting* merupakan kegiatan pengecekan kembali kelengkapan data dan ketetapan data yang sudah dikumpulkan.

2. Pemberian kode (*Coding*)

*Coding* merupakan kegiatan mengubah data yang semula berbentuk huruf menjadi simbol-simbol atau angka-angka, sehingga data tersebut menjadi sederhana. Pemberian simbol pada data tersebut bertujuan untuk analisis dan *entry* data.

3. Memasukkan data (*Entry*)

Data penelitian yang telah diperiksa dan diberi kode, kemudian dimasukkan ke dalam perangkat komputer untuk diolah.

4. Pembersihan data (*Cleaning*)

Pembersihan data merupakan kegiatan pemeriksaan kembali data yang telah dimasukkan ke dalam perangkat komputer guna menghindari terjadinya kesalahan pada pemasukan data.

#### 3.9.2 Analisis data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis bivariat. Data kuantitatif (variabel terikat) diuji kemaknaannya terhadap pengaruh dari kelompok perlakuan (variabel bebas) dengan menggunakan program IBM SPSS. Analisis dilakukan dengan Uji *Kruskal-Wallis* untuk melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok. Hasil yang menunjukkan signifikansi ( $p < 0,05$ ) dianalisis lebih lanjut menggunakan Uji *Mann-Whitney* sebagai Uji *Post hoc* untuk mengetahui perbedaan antar dua kelompok.

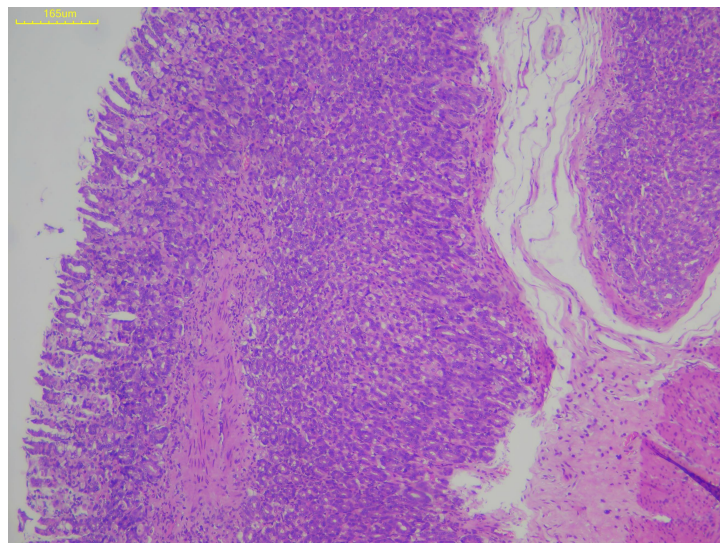
## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

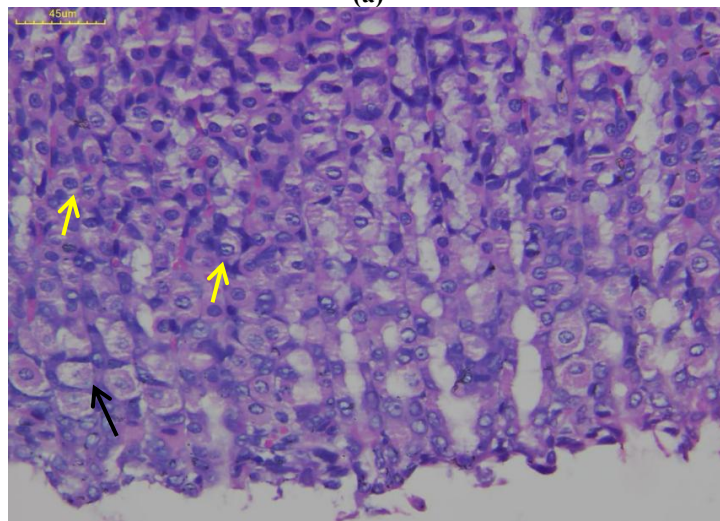
#### 4.1 Hasil penelitian

##### 4.1.1 Gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang di ambil organ lambungnya. Sampel dari jaringan lambung dilakukan pengamatan histopatologi menggunakan Skor Degenerasi Sel Mukosa Lambung terhadap kelompok normal, kelompok 1 dan kelompok 2.

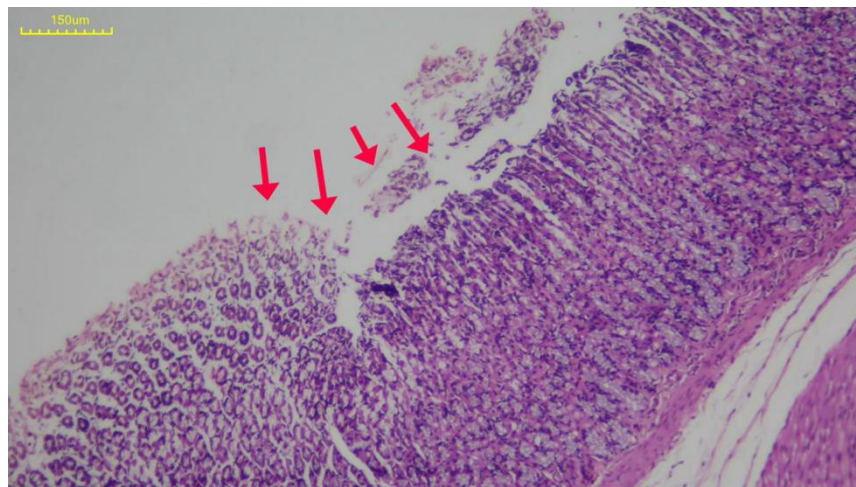


(a)

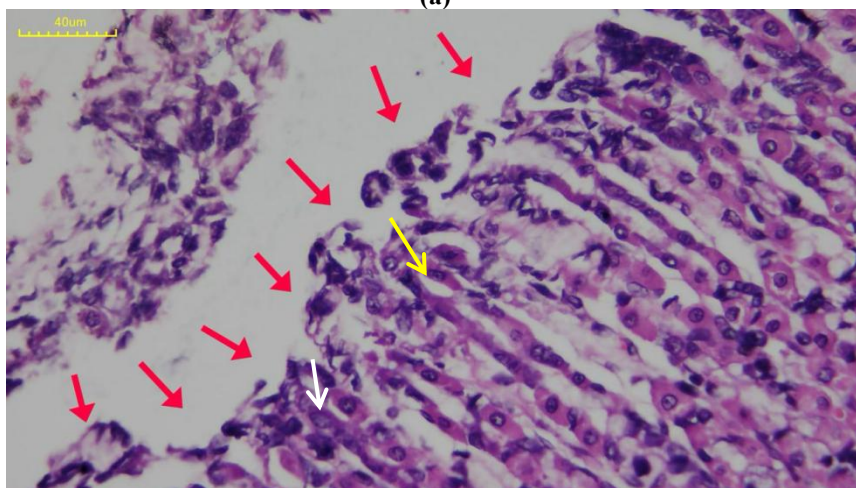


(b)

**Gambar 4.1. Gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus pada kelompok normal dengan pewarnaan H&E. (a) Pembesaran 100×; (b) Pembesaran 1000×. Terlihat struktur epitel tersusun rapi dengan inti sel berbentuk bulat (panah hitam), sitoplasma homogen (panah kuning), serta tidak tampak tanda degenerasi maupun infiltrasi sel radang.**

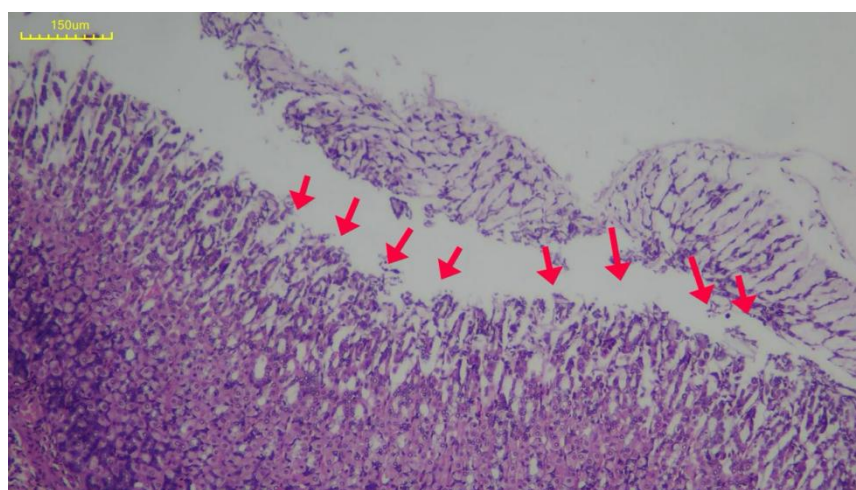


(a)

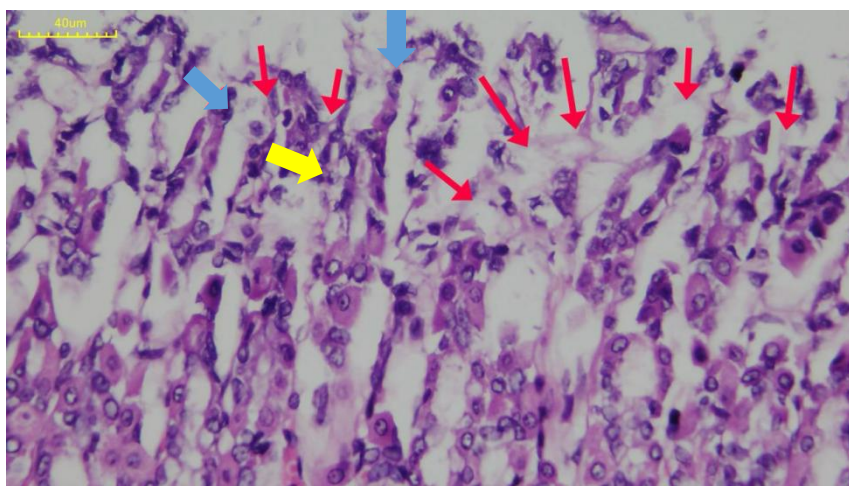


(b)

**Gambar 4.2** Gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus pada kelompok 1 dengan pewarnaan H&E. (a) Pembesaran 400×; (b) Pembesaran 1000×. Terlihat struktur sel vakuolisasi sedang (panah kuning), pembengkakan sitoplasma lebih luas, batas sel mulai kabur (panah merah), beberapa inti menunjukkan piknosis (panah putih).



(a)



(b)

**Gambar 4.3** Gambaran histopatologi sel mukosa lambung tikus pada kelompok 2 dengan pewarnaan H&E. (a) Pembesaran 400×; (b) Pembesaran 1000×. Terlihat struktur sel vakuolisasi luas (panah merah), banyak sel membengkak, inti menunjukkan karioreksis/piknosis (panah biru), susunan epitel tidak lagi kompak (panah kuning).

Berdasarkan penilaian Skor Degenerasi Sel Mukosa Lambung, derajat kerusakan sel mukosa lambung dinilai pada struktur sel, ukuran sel, inti sel dan susunan epitel. Penilaian menggunakan rentang nilai 0 – 4 dengan nilai 0 merupakan derajat normal dan nilai 4 merupakan derajat kerusakan tertinggi, sehingga dapat dilihat pada gambar diatas, terjadi kerusakan dengan derajat bervariasi pada setiap kelompok. Data lengkap hasil pemeriksaan histopatologi sel mukosa lambung dapat dilihat pada tabel 4.1.

**Tabel 4.1** Rerata standar deviasi derajat kerusakan histopatologi sel mukosa lambung menggunakan Skor Degenerasi Sel Mukosa Lambung

No	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean $\pm$ SD
1	Normal	10	0,00 $\pm$ 0,000
2	Kelompok Perlakuan 1	10	2,10 $\pm$ 0,233
3	Kelompok Perlakuan 2	10	2,30 $\pm$ 0,213

Keterangan:

Normal : tanpa perlakuan  
 Kelompok perlakuan 1 : pemberian dosis aspirin dosis 80 mg per hari  
 Kelompok perlakuan 2 : pemberian dosis aspirin dosis 100 mg per hari

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan rerata dan SD kerusakan histopatologi sel mukosa lambung paling tinggi pada kelompok perlakuan 2 yakni 2,30  $\pm$  0,213 dan kerusakan histopatologi paling rendah pada kelompok normal yakni 0,00  $\pm$  0,000.

#### 4.1.2 Analisis data

Data yang diperoleh berupa nilai rerata pada masing masing kelompok, selanjutnya di analisis secara sistematis untuk menentukan ada tidaknya perbedaan derajat kerusakan histopatologi sel mukosa lambung antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan. Analisis data awal diuji menggunakan Uji *Shapiro - Wilk* untuk menilai apakah data berdistribusi normal atau tidak berdistribusi normal, didapatkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 4.2 Hasil Uji *Shapiro - Wilk***

No	Kelompok	Nilai p	Keterangan
1	Normal	-	Tidak Dapat Diuji
2	Kelompok Perlakuan 1	0,036	Tidak Berdistribusi Normal
3	Kelompok Perlakuan 2	0,015	Tidak Berdistribusi Normal

Berdistribusi normal  $p > 0,05$

Setelah dilakukan uji normalitas Uji *Shapiro - Wilk*, didapatkan bahwa data pada kelompok perlakuan K1 dan K2 ( $p < 0,05$ ) tidak berdistribusi normal, sedangkan data kelompok normal tidak dapat diuji, oleh karena tidak semua data berdistribusi normal maka selanjutnya dilakukan uji non parametrik *Kruskall - Wallis* untuk menilai pengaruh pemberian aspirin terhadap histopatologi sel mukosa lambung, didapatkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 4.3 Hasil Uji *Kruskall - Wallis***

No	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Nilai p	Keterangan
1	Normal	0,00 $\pm$ 0,000		
2	Kelompok Perlakuan 1	2,10 $\pm$ 0,233	$< 0,001$	Berbeda signifikan
3	Kelompok Perlakuan 2	2,30 $\pm$ 0,213		

Setelah dilakukan uji non parametrik Uji *Kruskall-Wallis* ( $p < 0,05$ ), didapatkan  $p < 0,001$  yang memenuhi kriteria  $p < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung dengan rerata derajat kerusakan yang berbeda antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan.

Untuk menilai signifikansi perbedaan antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan, maka dilakukan Uji *Post hoc* dari Uji *Kruskal - Wallis*, yaitu Uji *Mann - Whitney* dan didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.4 Hasil Uji *Mann - Whitney*

Kelompok	Normal	K1	K2
Normal		p < 0,001	p < 0,001
K1			0,534
K2			

\*Signifikasi positif p < 0,001

Hasil Uji *Mann - Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara kelompok normal dengan semua kelompok perlakuan, namun tidak ada perbedaan yang signifikan terdapat antara kelompok perlakuan K1 dengan perlakuan K2.

## 4.2 Pembahasan

### 4.2.1 Pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi sel mukosa lambung

Hasil pemeriksaan histopatologi pada kelompok normal yang tidak diinduksi aspirin menunjukkan bahwa mukosa lambung memiliki gambaran histologis yang tetap utuh dan sesuai dengan kondisi fisiologis normal. Rerata skor pada kelompok ini mencerminkan dominasi sel-sel mukosa yang masih berada dalam keadaan baik, ditandai oleh inti sel berbentuk bulat, sitoplasma yang homogen, serta susunan epitel yang teratur dan kompak. Tidak ditemukannya degenerasi sel mukosa lambung pada kelompok normal menunjukkan bahwa jaringan mukosa lambung mampu mempertahankan integritas strukturalnya selama tidak terpapar agen perusak seperti aspirin. Keadaan ini juga mengindikasikan bahwa sistem pertahanan mukosa lambung pada hewan coba dalam kelompok normal masih bekerja secara optimal. Temuan tersebut konsisten dengan penelitian Mansour *et al.* (2022), yang menunjukkan bahwa pada tikus Wistar tanpa induksi bahan patologis, lapisan mukosa lambung tampak utuh tanpa infiltrasi sel radang, erosi, maupun perubahan degeneratif histologis (26).

Keutuhan struktur histologis mukosa lambung pada kelompok normal dapat dijelaskan melalui keberadaan berbagai mekanisme pertahanan mukosa yang bekerja secara terpadu. Lambung secara fisiologis terus-menerus terpapar asam klorida, pepsin, dan berbagai komponen luminal lain yang berpotensi

menimbulkan cedera jaringan. Ketahanan mukosa lambung dipertahankan melalui lapisan mukus dan bikarbonat yang berfungsi sebagai penghalang kimiawi, epitel permukaan yang tersusun rapat sebagai penghalang fisik, aliran darah mukosa yang adekuat untuk membawa oksigen dan nutrisi, serta kemampuan restitusi dan regenerasi epitel yang berlangsung cepat ketika terjadi gangguan superfisial. Integritas sawar mukosa ini sangat penting dalam menjaga homeostasis jaringan lambung dan mencegah penetrasi ion hidrogen ke lapisan epitel yang lebih dalam (7,27).

Peran prostaglandin endogen dalam mempertahankan ketahanan mukosa lambung juga sangat penting. Prostaglandin disintesis secara lokal melalui jalur siklooksigenase, terutama COX-1, dan berfungsi merangsang sekresi mukus serta bikarbonat, mempertahankan aliran darah mukosa, dan mendukung proses regenerasi epitel. Selama sintesis prostaglandin berlangsung normal, mukosa lambung cenderung tetap stabil dan lebih tahan terhadap paparan faktor agresif. Kondisi inilah yang tampak pada kelompok normal penelitian ini, di mana tidak adanya paparan aspirin memungkinkan prostaglandin tetap diproduksi secara fisiologis sehingga fungsi protektif mukosa tidak terganggu. Tidak ditemukannya degenerasi sel mukosa pada kelompok normal sangat mungkin berkaitan dengan tetap terjaganya keseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif di lingkungan mukosa lambung (7,33).

Kelompok perlakuan 1 yang diinduksi aspirin dosis 80 mg per hari menunjukkan adanya perubahan histopatologis pada mukosa lambung. Perubahan yang tampak berupa vakuolisasi sitoplasma, pembengkakan sitoplasma, batas sel yang mulai kabur, serta sebagian inti sel yang mengalami piknosis. Gambaran ini menunjukkan bahwa sel-sel mukosa lambung telah mengalami proses cedera sel yang bersifat degeneratif. Secara morfologis, vakuolisasi dan pembengkakan sitoplasma merupakan manifestasi awal gangguan homeostasis intrasel, terutama akibat akumulasi cairan yang berhubungan dengan disfungsi pompa ion membran sel. Adanya piknosis pada sebagian inti sel mengindikasikan bahwa beberapa sel telah mengalami cedera yang lebih lanjut dan mendekati tahap kerusakan ireversibel (10,28).

Kelompok perlakuan 2 yang diinduksi aspirin dosis 100 mg per hari juga menunjukkan perubahan histopatologis pada mukosa lambung, dengan gambaran yang cenderung lebih berat dibandingkan kelompok perlakuan 1. Perubahan yang ditemukan meliputi vakuolisasi sitoplasma yang lebih luas, pembengkakan sitoplasma yang lebih nyata, batas sel yang semakin kabur, serta lebih banyak inti sel yang mengalami piknosis. Gambaran ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin dosis lebih tinggi dapat menyebabkan cedera degeneratif yang lebih berat pada sel mukosa lambung.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan antara kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 tidak bermakna. Kondisi ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan dosis yang relatif tidak terlalu jauh, variasi respons biologis antar hewan coba, serta kemiripan derajat kerusakan histopatologi yang telah terjadi pada kedua kelompok. Kedua kelompok perlakuan sama-sama telah menunjukkan cedera sel degeneratif pada mukosa lambung, sehingga gambaran histopatologi yang muncul masih berada pada tingkat kerusakan yang berdekatan. Kelompok perlakuan 2 tetap menunjukkan kecenderungan kerusakan yang lebih berat secara deskriptif, tetapi peningkatan tersebut belum cukup besar untuk menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik (28).

Secara patofisiologis, perubahan degeneratif yang ditemukan dalam penelitian ini dapat dijelaskan sebagai respons awal sel terhadap stres toksik akibat paparan aspirin. Pada tahap awal cedera, sel epitel mukosa lambung mengalami gangguan metabolik yang menyebabkan kegagalan pompa natrium-kalium ATPase, sehingga air masuk ke dalam sitoplasma dan menimbulkan pembengkakan sel. Keadaan tersebut dapat terlihat secara histologis sebagai degenerasi keruh. Bila gangguan berlanjut, retikulum endoplasma dapat mengalami dilatasi dan membentuk vakuola-vakuola sitoplasma yang tampak sebagai degenerasi hidropik. Temuan vakuolisasi dan pembengkakan sitoplasma pada penelitian ini sangat sesuai dengan pola cedera reversibel pada sel epitel. Munculnya piknosis inti menunjukkan bahwa sebagian sel kemungkinan telah memasuki fase cedera yang lebih berat menuju kematian sel (28,35).

Temuan histopatologi pada penelitian ini sejalan dengan laporan Farhan *et al.* (2022), yang menunjukkan bahwa pemberian aspirin secara oral selama 21 hari dapat menimbulkan perubahan mukosa lambung berupa deskuamasi, erosi, hingga ulserasi pada model hewan coba. Kesesuaian ini memperkuat dugaan bahwa aspirin, meskipun digunakan dalam dosis yang secara klinis diasosiasikan sebagai *maintenance dose*, tetap memiliki potensi toksik terhadap mukosa lambung apabila diberikan secara kontinu. Penelitian yang lebih baru juga menunjukkan bahwa aspirin dapat menimbulkan kerusakan saluran cerna yang berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif, gangguan integritas jaringan, serta penurunan kapasitas protektif mukosa (10,28,33,34).

Mekanisme utama yang menjelaskan kerusakan mukosa akibat aspirin berkaitan erat dengan hambatan terhadap enzim siklooksigenase-1 (COX-1). Aspirin sebagai AINS nonselektif menghambat COX-1 secara ireversibel melalui asetilasi enzim, sehingga sintesis prostaglandin protektif mukosa menurun. Penurunan prostaglandin ini berdampak luas terhadap pertahanan mukosa lambung, antara lain melalui berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, menurunnya aliran darah mukosa, terganggunya stabilitas sawar epitel, serta menurunnya kemampuan regenerasi sel permukaan. Ketika sistem pertahanan mukosa mengalami penurunan, asam lambung dan pepsin menjadi lebih mudah menimbulkan kerusakan jaringan. Penurunan pertahanan mukosa tersebut menjadikan sel-sel epitel mukosa lambung lebih rentan terhadap cedera, yang pada tahap awal tampak sebagai degenerasi sel sebagaimana ditemukan pada penelitian ini. (5,7,29,33).

Cedera mukosa akibat aspirin tidak hanya berlangsung melalui jalur sistemik berupa inhibisi prostaglandin, tetapi juga melalui efek topikal langsung pada permukaan epitel lambung. Aspirin merupakan asam lemah yang dalam lingkungan asam lambung sebagian besar berada dalam bentuk nonionik, sehingga mudah berdifusi ke dalam sel epitel. Setelah memasuki sitoplasma yang memiliki pH lebih tinggi, aspirin akan terionisasi dan terperangkap di dalam sel, kemudian mengganggu stabilitas membran, meningkatkan permeabilitas ion hidrogen, dan memicu gangguan metabolik intraseluler. Efek ini dapat

menurunkan cadangan energi sel, merusak fungsi mitokondria, dan memperburuk gangguan osmotik, yang secara histopatologis dapat tampak sebagai pembengkakan sel dan vakuolisasi sitoplasma. Mekanisme ini menjelaskan mengapa perubahan degeneratif dapat muncul meskipun lesi yang lebih berat belum selalu terlihat secara luas pada seluruh preparat histologi (29,33,35).

Keterlibatan proses inflamasi akut juga berkontribusi dalam memperberat cedera mukosa akibat aspirin. Cedera epitel yang dipicu oleh aspirin dapat menyebabkan aktivasi mediator inflamasi dan rekrutmen sel-sel radang, terutama neutrofil, ke area mukosa yang mengalami gangguan. Kehadiran neutrofil dapat memperberat kerusakan jaringan melalui pelepasan enzim proteolitik, radikal bebas oksigen, dan mediator proinflamasi lain yang memperparah cedera epitel. Fokus penelitian ini terletak pada penilaian perubahan degeneratif sel mukosa, sementara keterlibatan komponen inflamasi tetap perlu dipertimbangkan sebagai bagian dari mekanisme cedera. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa cedera mukosa akut akibat aspirin pada hewan dapat melibatkan respons inflamasi yang memperberat disrupsi mukosa (30,34).

Paparan aspirin juga diketahui berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif pada saluran cerna. Ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas antioksidan jaringan dapat mempercepat kerusakan membran sel, protein intraseluler, dan organel seperti mitokondria. Kerusakan oksidatif tersebut akan memperburuk pembengkakan sel, meningkatkan permeabilitas membran, serta mempercepat progresi cedera sel dari fase reversibel menuju fase ireversibel. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa aspirin dapat meningkatkan parameter oksidatif dan menurunkan kapasitas antioksidan jaringan, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap kerusakan jaringan gastrointestinal secara morfologis dan fungsional. Kondisi ini dapat menjelaskan mengapa pada kelompok perlakuan ditemukan vakuolisasi sitoplasma dan piknosis inti sel sebagai gambaran kerusakan yang lebih nyata dibandingkan kelompok normal (33,35,36).

Perbedaan derajat kerusakan histopatologi yang sangat signifikan antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2

menunjukkan bahwa paparan aspirin merupakan faktor yang berperan nyata dalam timbulnya cedera mukosa lambung. Kelompok normal yang tidak menerima aspirin mempertahankan arsitektur histologis yang lebih baik, sedangkan kedua kelompok perlakuan menunjukkan perubahan degeneratif yang lebih jelas. Perbedaan ini menegaskan bahwa perubahan histopatologi yang ditemukan bukan sekadar variasi biologis spontan, melainkan berkaitan dengan intervensi yang diberikan. Hasil ini sejalan dengan penelitian Weng *et al.* (2024), yang menunjukkan bahwa kelompok tikus yang diinduksi aspirin mengalami peningkatan derajat kerusakan mukosa lambung secara bermakna dibandingkan kelompok normal, dengan gambaran berupa erosi epitel, disorganisasi struktur mukosa, dan infiltrasi sel inflamasi. Penelitian oleh Adenina *et al.* (2025) juga melaporkan bahwa pemberian aspirin sebagai bagian dari AINS nonselektif pada tikus Wistar menimbulkan derajat kerusakan mukosa lambung yang lebih tinggi dibandingkan kondisi normal (30,31).

Tidak ditemukannya lesi berat seperti ulkus dalam atau destruksi mukosa total pada seluruh sampel dapat dijelaskan oleh beberapa kemungkinan. Dosis aspirin yang digunakan dalam penelitian ini merupakan konversi *maintenance dose* manusia, sehingga efek toksiknya cenderung berkembang secara bertahap dan kemungkinan lebih dahulu tampak sebagai perubahan degeneratif seluler sebelum berkembang menjadi lesi mukosa yang lebih luas. Lama paparan selama 21 hari tampaknya cukup untuk menimbulkan cedera mikroskopis, tetapi belum tentu selalu menghasilkan kerusakan makroskopis berat pada seluruh hewan coba. Variabilitas biologis antarhewan juga dapat memengaruhi respons mukosa terhadap aspirin, sehingga derajat kerusakan yang muncul dapat berbeda antarindividu. Variasi ini merupakan hal yang lazim dalam penelitian eksperimental dan tidak mengurangi makna biologis dari hasil yang diperoleh (10,28,31).

Interpretasi hasil penelitian ini menjadi penting karena aspirin merupakan obat yang sangat luas digunakan dalam praktik klinis, terutama sebagai agen antiplatelet untuk pencegahan primer maupun sekunder kejadian trombotik. Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European*

*Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) menempatkan aspirin sebagai salah satu terapi utama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular tertentu, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke iskemik, dengan durasi penggunaan yang sering kali panjang bahkan seumur hidup. Konteks ini menjadikan temuan penelitian sangat relevan, karena meskipun aspirin memiliki manfaat kardiovaskular yang besar, penggunaannya tetap membawa risiko terhadap saluran cerna, khususnya mukosa lambung (3,32,37).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin selama 21 hari sudah cukup untuk menimbulkan perubahan histopatologi berupa degenerasi sel mukosa lambung. Temuan tersebut memberikan implikasi bahwa penggunaan aspirin, meskipun dalam *maintenance dose* dan dalam periode yang relatif singkat, tetap berpotensi menimbulkan gangguan pada mukosa lambung. Dari sudut pandang klinis, hal ini mendukung pentingnya kewaspadaan terhadap efek samping gastrointestinal pada pasien yang menggunakan aspirin secara rutin, terutama bila terdapat faktor risiko tambahan seperti riwayat gastritis, penggunaan obat lain yang bersifat gastrotoksik, usia lanjut, atau kondisi komorbid tertentu. Pemantauan gejala gastrointestinal dan pertimbangan strategi gastroproteksi pada kelompok risiko tinggi menjadi langkah yang rasional untuk meminimalkan dampak kerusakan mukosa lambung yang lebih berat (32,37).

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa aspirin memiliki pengaruh nyata terhadap gambaran histopatologi mukosa lambung tikus Wistar jantan. Tidak adanya degenerasi sel pada kelompok normal menunjukkan bahwa mukosa lambung tetap berada dalam keadaan stabil ketika mekanisme pertahanan mukosa bekerja optimal. Temuan berupa vakuolisasi sitoplasma, pembengkakan sel, batas sel yang kabur, dan piknosis inti pada kelompok perlakuan menegaskan bahwa paparan aspirin mampu memicu cedera sel mukosa lambung. Cedera tersebut kemungkinan terjadi melalui kombinasi beberapa mekanisme, yaitu inhibisi sintesis prostaglandin, efek topikal langsung terhadap epitel, gangguan mikrosirkulasi, stres oksidatif, dan keterlibatan proses inflamasi. Hasil penelitian ini tidak hanya mendukung teori patogenesis gastropati akibat aspirin, tetapi juga memperkuat bukti eksperimental bahwa paparan aspirin

*maintenance dose* tetap memiliki potensi menimbulkan kerusakan histopatologi mukosa lambung (5,7,29,30,33,37).