



**PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI DOSIS PER
ORAL TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM
TIKUS WISTAR**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Disusun untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

oleh:

**DETTY ISNIATY
NIM : G2A03052**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

HALAMAN PENGESAHAN
ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI DOSIS PER ORAL
TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS WISTAR

Disusun oleh :

DETTY ISNIATY

NIM : G2A003052

Telah diseminarkan pada tanggal 28 Juli 2007 dan telah diperbaiki
sesuai dengan saran-saran yang diberikan oleh tim penguji KTI
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Semarang, 2 Agustus 2007

Ketua Penguji

Penguji

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D
NIP . 132 149 104

dr. Arif Rahman S, Msi Med, Sp.F
NIP . 140 370 013

Pembimbing

dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, DFM, SH
NIP. 131 610 341

HALAMAN PENGESAHAN
ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI DOSIS PER ORAL
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TUBULUS PROKSIMAL
GINJAL TIKUS *WISTAR***

Disusun oleh :

DEWI SUSILOWATI
NIM : G2A 003 053

Telah diseminarkan pada tanggal 28 Juli 2007 dan telah diperbaiki
sesuai dengan saran-saran yang diberikan oleh tim penguji KTI
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Semarang, 2 Agustus 2007

Ketua Penguji

Penguji

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D
NIP . 132 149 104

dr. Arif Rahman S, Msi Med, Sp.F
NIP . 140 370 013

Pembimbing

dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, DFM, SH
NIP. 131 610 341

The Effect of Oral Administration of Dose Various Aspirin To The Ureum And Creatinine Plasma Level of Wistar Mice

Detty Isniaty *, Gatot Suharto**

Abstract

Background : Aspirin is drug in salisilat group and one of type the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Nowadays, aspirin is one of free drug which sold many and it is easy to get, so that the risk of poisoned of aspirin become higher. Poisoned of aspirin can happened acutely and chronic. One of effect the poisoned of aspirin is kidney damage.

Objective : To find the effect of oral administration of dose various aspirin that is $\frac{1}{2}$ x 1106 mg, 1106 mg, and 2 x 1106 mg to the ureum and creatinine plasma of wistar mice.

Method : This research is a laboratory experimental research which uses The Post Test-Only Control Group Design. The samples are 24 male wistar mice and divided into one control group and three treatment group. Control group (K) received no aspirin, treatment group (P1,P2,P3) given with $\frac{1}{2}$ x 1106, 1106 mg, and 2 x 1106 mg of aspirin. The ureum and creatinine plasma level was examined on the 11th days.

Result : The average number of the ureum plasma in K=34,67 mg/dl, P1=45,83 mg/dl, P2=54,50 mg/dl, and P3=69,17 mg/dl. There was a significant differences of ureum plasma between K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3, and P2-P3 groups. The average number of the creatinine plasma in K=1,07 mg/dl, P1=1,07 mg/dl, P2=1,15 mg/dl, and P3=1,52 mg/dl. There was a significant differences of ureum plasma between K-P3, P1-P2, P1-P3, and P2-P3 groups.

Conclusion : Oral administration of dose various aspirin can increase the ureum and creatinine plasma level of wistar mice.

Keywords : aspirin, ureum plasma, and creatinine plasma.

* Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University

** Teacher Staff of Forensic Departement of Medical Faculty Diponegoro University

PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI DOSIS PER ORAL TERHADAP KADAR UREUM DAN KREATININ SERUM TIKUS WISTAR

Detty isniaty*, Gatot Suharto**

Abstrak

Latar Belakang : Aspirin adalah obat dalam kelompok salisilat dan merupakan salah satu jenis dari *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. Aspirin saat ini merupakan salah satu obat bebas yang banyak dijual dan mudah didapat, sehingga resiko terjadinya keracunan aspirin menjadi lebih besar. Keracunan aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Salah satu akibat dari keracunan aspirin adalah terjadinya gangguan pada ginjal.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian aspirin berbagai dosis per oral yaitu $\frac{1}{2}$ x 1106 mg, 1106 mg, dan 2 x 1106 mg terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar*.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium yang menggunakan *The Post Test-Only Control Group Design*. Sampel penelitian menggunakan 24 ekor tikus *wistar* jantan, dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol (K) tidak diberi aspirin, kelompok perlakuan (P1,P2,P3) diberi aspirin dengan dosis yang berurutan $\frac{1}{2}$ x 1106, 1106 mg, dan 2 x 1106 mg. Kadar ureum dan kreatinin serum diperiksa pada hari ke 11.

Hasil : Rerata kadar ureum serum pada masing-masing kelompok adalah K=34,67 mg/dl, P1=45,83 mg/dl, P2=54,50 mg/dl, dan P3=69,17 mg/dl. Ada perbedaan yang bermakna dari kadar ureum serum antara kelompok K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3, dan P2-P3. Rerata kadar kreatinin serum pada masing-masing kelompok adalah K=1,07 mg/dl, P1=1,07 mg/dl, P2=1,15 mg/dl, dan P3=1,52 mg/dl. Ada perbedaan yang bermakna dari kadar kreatinin serum antara kelompok K-P3, P1-P2, P1-P3, dan P2-P3, sedangkan antara kelompok K-P1 dan K-P2 tidak ditemukan perbedaan yang bermakna.

Kesimpulan : Pemberian aspirin berbagai dosis per oral menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar*.

Kata Kunci : aspirin, ureum serum, dan kreatinin serum

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

PENDAHULUAN

Aspirin saat ini merupakan salah satu obat bebas yang banyak dijual dan mudah didapat, sehingga resiko terjadinya keracunan aspirin menjadi lebih besar.¹ Keracunan aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Keracunan akut terjadi pada penggunaan aspirin dosis tunggal yang berlebihan, sedangkan keracunan kronik pada penggunaan dosis supraterapeutik dalam jangka waktu yang lama.² Insiden tingkat kematian akibat keracunan kronik pada dewasa lebih tinggi dibandingkan keracunan akut, dan tingkat kematian keseluruhan pada keracunan akut mencapai 2 %, sedangkan pada keracunan kronik mencapai 25 %.^{3,4}

Di Amerika Serikat oleh *American Association Of Poison Control Centers* (AAPCC) dilaporkan bahwa tiap tahunnya lebih dari 200.000 penggunaan analgesik dan sekitar 240 diantaranya menyebabkan kematian, dimana 18 % diantaranya adalah akibat penggunaan aspirin baik sendiri ataupun kombinasi.²

Aspirin adalah obat dalam kelompok salisilat dan merupakan salah satu jenis dari *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. Aspirin secara luas digunakan untuk mengobati rasa sakit dan nyeri seperti sakit kepala, sakit gigi, nyeri otot, nyeri sendi pada arthritis, dan juga dapat digunakan untuk menurunkan demam.^{5,6,7} Selain memiliki efek terapi, aspirin juga memiliki beberapa efek samping antara lain mual, muntah, reaksi alergi, dan gangguan pada ginjal.

Gangguan pada ginjal terjadi karena adanya hambatan biosintesis prostaglandin ginjal (PGE₂) yang banyak berperan pada proses fisiologik ginjal.^{5,6}

Gangguan yang terjadi adalah azotemia dengan oliguria yang dapat berkembang secara progresif menjadi sindrom nefrotik, nekrosis papilla, nekrosis tubuler akut, radang jaringan interstisial ginjal, dan gagal ginjal akut.⁷

Penelitian sebelumnya melaporkan adanya efek samping pemakaian NSAIDs secara kronik pada beberapa organ tubuh salah satunya adalah ginjal, namun belum disebutkan sejauh mana hubungan antara keracunan akut aspirin dengan perubahan kadar ureum dan kreatinin serum.⁸

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut; apakah terdapat pengaruh pemberian aspirin berbagai dosis per oral terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar* ?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian aspirin berbagai dosis per oral terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *The Post Test-Only Control Group Design* yang dilaksanakan pada bulan maret sampai april 2007 dengan lokasi penelitian di Laboratorium Penelitian Hewan Jurusan Biologi Fakultas MIPA UNNES sebagai tempat pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada tikus *wistar*, sedangkan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serum dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit dr. Karyadi.

Sampel penelitian adalah ureum dan kreatinin serum yang diperoleh dari 24 ekor tikus *wistar* jantan umur 4,5-6 bulan, berat badan 300-350 gram, tidak ada cacat secara anatomi dan sehat.

Tikus *wistar* diadaptasi selama 1 minggu, diberi pakan standar dan minum secukupnya kemudian secara acak dibagi dalam 4 kelompok yaitu satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Tikus *wistar* diberikan tablet aspirin yang telah digerus dan dilarutkan dalam aquadest menggunakan sonde lambung. Pengamatan dilakukan 3 hari setelah pemberian aspirin.

Kelompok kontrol (K) hanya mendapatkan diet standar saja sejak hari ke-1 hingga hari ke-11. Kelompok perlakuan 1 (P1) mendapatkan diet standar hari ke-1 hingga hari ke-7, kemudian diberikan aspirin dosis $\frac{1}{2} \times 1106$ mg pada hari ke-8, diet standar diteruskan hingga hari ke-11. Kelompok perlakuan 2 (P2), mendapatkan diet standar hari ke-1 hingga hari ke-7, kemudian diberikan aspirin dosis 1106 mg pada hari ke-8, diet standar diteruskan hingga hari ke-11. kelompok perlakuan 3 (P3), mendapatkan diet standar hari ke-1 hingga hari ke-7, kemudian diberikan 2 x 1106 mg pada hari ke-8, diet standar diteruskan hingga hari ke-11.

Pada hari ke-11 tikus *wistar* dilakukan pemeriksaan ureum dan kreatinin serum dengan cara mengambil darah sebanyak 2 cc dari retro orbita lalu ditampung dalam tabung anti koagulan. Darah kemudian disentrifuge (Rotofix 32, USA) dengan kecepatan 4000 rpm selama 5 menit. Serum hasil sentrifugasi kemudian diperiksa dengan mesin otomatis yaitu Dimension RXL (DD Behring, Jerman).

Data penelitian ini adalah data primer hasil penelitian pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serum pada hari ke-3 setelah pemberian aspirin berbagai dosis per oral.

Uji beda antara kelompok perlakuan dan kontrol serta uji antara kelompok perlakuan pada kadar ureum menggunakan *Oneway ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

Uji beda antara kelompok perlakuan dan kontrol serta uji antara kelompok perlakuan pada kadar kreatinin serum menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Data diolah dengan program SPSS 15.00 for Windows.

HASIL PENELITIAN

Hasil pemeriksaan kadar ureum serum pada tikus *wistar* antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi aspirin berbagai dosis per oral disajikan pada tabel 1, sebagai berikut :

Tabel 1. Kadar ureum serum tikus *wistar* pada masing-masing kelompok penelitian dalam satuan mg/dl.

Kelompok	n	Rerata	Simpang Baku
K	6	34,67	3,07
P1	6	45,83	1,32
P2	6	54,50	4,27
P3	6	69,17	4,57

Pada tabel 1 dapat dilihat perbandingan rata-rata kadar ureum serum tikus *wistar*, pada kelompok kontrol (K) adalah 34,67 mg/dl, kelompok perlakuan 1 (P1) adalah 45,83 mg/dl, kelompok perlakuan 2 (P2) adalah 54,50 mg/dl, dan kelompok perlakuan 3 (P3) adalah 69,17 mg/dl.

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata kadar ureum serum pada kelompok kontrol yang tidak diberi aspirin berbagai dosis per oral lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Data kemudian dianalisis dengan uji parametrik *Post Hoc* untuk membandingkan tiap 2 independent sampel, didapatkan hasil yang disajikan pada tabel 2, sebagai berikut :

Tabel 2. Nilai p dari uji parametrik *Post Hoc* terhadap kadar ureum serum tikus wistar antara kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi aspirin berbagai dosis per oral.

	K	P1	P2	P3
K	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*
P1	-	-	0,002*	<0,001*
P2	-	-	-	<0,001*
P3	-	-	-	-

* ada perbedaan bermakna

Pada tabel 2 dapat dilihat adanya perbedaan yang bermakna dari kadar ureum serum antara kelompok K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), K-P3 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p = 0,002$), P1-P3 ($p < 0,001$), dan P2-P3 ($p < 0,001$).

Hasil pemeriksaan kadar kreatinin serum pada tikus *wistar* antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi aspirin berbagai dosis per oral disajikan pada tabel 3, sebagai berikut :

Tabel 3. Kadar kreatinin serum tikus *wistar* pada masing-masing kelompok penelitian dalam satuan mg/dl.

Kelompok	n	Rerata	Simpang Baku
K	6	1,07	0,15
P1	6	1,07	0,05
P2	6	1,15	0,05
P3	6	1,52	0,24

Pada tabel 3 dapat dilihat perbandingan rata-rata kadar kreatinin serum tikus *wistar*, pada kelompok kontrol (K) adalah 1,07 mg/dl, kelompok perlakuan 1 (P1) adalah 1,07 mg/dl, kelompok perlakuan 2 (P2) adalah 1,15 mg/dl, dan kelompok perlakuan 3 (P3) adalah 1,52 mg/dl.

Tabel 3 menunjukkan tidak adanya perbedaan rata-rata kadar kreatinin serum pada kelompok K dan P1, tetapi adanya peningkatan rata-rata kadar kreatinin serum antara kelompok perlakuan yang disebabkan peningkatan dosis aspirin yang diberikan.

Data kemudian dianalisis dengan uji non parametrik *Mann-Whitney* untuk membandingkan tiap 2 independent sampel, didapatkan hasil yang disajikan pada tabel 4, sebagai berikut :

Tabel 4. Nilai p dari uji non parametrik *Mann-Whitney* terhadap kadar kreatinin serum tikus wistar antara kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi aspirin berbagai dosis per oral.

	K	P1	P2	P3
K	-	0,60	0,30	0,004*
P1	-	-	0,03*	0,003*
P2	-	-	-	0,003*
P3	-	-	-	-

* ada perbedaan bermakna

Pada tabel 4 dapat dilihat adanya perbedaan yang bermakna dari kadar kreatinin serum antara kelompok K-P3 ($p=0,004$), P1-P2 ($p=0,03$), P1-P3 ($p=0,003$), dan P2-P3 ($P=0,003$), sedangkan antara kelompok K-P1 dan K-P2 tidak ditemukan perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk dan sisa metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh. Produk-produk tersebut meliputi urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatinin otot), asam urat (dari asam nukleat), produk akhir dari pemecahan hemoglobin, dan metabolit berbagai hormon.

Gagal ginjal akut yang disebabkan oleh nekrosis tubuler akut pada pemberian aspirin berbagai dosis per oral akan memperlihatkan tanda-tanda biokimia dari disfungsi ginjal. Indikator yang dapat digunakan salah satunya adalah kadar ureum dan kreatinin serum.

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa pemberian aspirin berbagai dosis per oral dapat meningkatkan kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar*. Kadar ureum serum menunjukkan peningkatan yang bermakna antara kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P) serta antara kelompok perlakuan, sedangkan kreatinin serum menunjukkan peningkatan tidak bermakna antar kelompok K-P1 dan K-P2.

Peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum menunjukkan adanya gangguan ekskresi ureum dan kreatinin serum oleh ginjal karena pemberian aspirin berbagai dosis per oral. Aspirin dapat menyebabkan produksi prostaglandin di dalam tubuh menurun. Prostaglandin di ginjal berperan pada autoregulasi aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG).

Produksi prostaglandin yang menurun akibat pemakaian aspirin dengan dosis berlebih akan menyebabkan tidak dikompensasinya vasokonstriktor arteriolar ginjal

sehingga terjadi penurunan aliran darah ke ginjal dan penurunan LFG. Keadaan ini menyebabkan iskemia ginjal yang berlanjut menjadi nekrosis tubuler akut (NTA) sehingga terganggunya fungsi ekskresi ureum dan kreatinin serum oleh ginjal.

KESIMPULAN

Pemberian aspirin berbagai dosis per oral menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar*.

SARAN

1. Dilakukan penelitian perbandingan mengenai pengaruh aspirin dengan dosis berbeda terhadap gambaran histopatologi ginjal.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian aspirin terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus *wistar* dengan memperlama waktu pemberian aspirin atau variasi dosis yang lebih banyak.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Arif Rahman Sadad selaku reviewer proposal karya tulis ilmiah, dr. Hardian selaku konsultan statistik, staff laboratorium MIPA UNNES, staff laboratorium Patologi Klinik FK UNDIP, staff bagian Forensik FK UNDIP atas kerjasamanya, dan teman-teman satu kelompok (dewi, rizal, dinda) serta semua pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mark HB, Robert B. Factors affecting drug response: drug interactions. Merck Research Laboratories, 1999: Section 22, Chapter 301. Available at [URL:Http://www.wikipedia.com/aspirin/](http://www.wikipedia.com/aspirin/). Diakses tanggal 02 agustus 2006.
2. Litovitz TL, Klein SW, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, Drab A, Benson BE. 2000 Annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg*, 2001: 337-95.
3. Anderson RJ, Potts DE, Gabow PA, Rumack BH, Schrier RW. Unrecognised adult salicylate intoxication. *Ann Intern Med*, 1976: 745-48.
4. Gaudreault P, Temple AR, Lovejoy FH. The relative severity of acute versus chronic salicylate poisoning in children. A Clinical Comparison. *Pediatrics*, 1982: 566-69.
5. Freddy W. Analgesik, antipiretik, anti-inflamasi non steroid, dan obat pirai. Dalam : Sulistia G, Rianto S, Frans S, editor. *Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*, 2004: 207-22.
6. Richard H, Mary J. *Farmakologi ulasan bergambar. Edisi 2. Terjemahan oleh: dr. Azwar Agoes. Jakarta: EGC, 2001: 406-11*
7. Cedric M, Alan R. *Text book of pharmacology. Wb Saunders Company, 1992: 426*
8. Marc ED, Monique ME. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*, 1998: 446-52.