



**PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI DOSIS PER
ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR
TIKUS *WISTAR***

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :
RIZAL IRVANDA
NIM: G2A 003 145**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

HALAMAN PENGESAHAN

Nama : RIZAL IRVANDA
NIM : G2A 003 145
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Diponegoro
Judul : PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BERBAGAI
DOSIS PER ORAL TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS *WISTAR*
Bidang Ilmu : Forensik
Pembimbing : dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, DFM, SH
Diajukan Tanggal : 28 Agustus 2007

Karya Tulis Ilmiah ini telah diuji dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji
Karya Tulis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal
28 Agustus 2007 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI
Ketua Penguji,

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

Penguji,

Pembimbing,

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

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

PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN BEBAGAI DOSIS PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TIKUS WISTAR

Rizal Irvanda *, Gatot Suharto **

ABSTRAK

Latar Belakang: Walaupun sekarang banyak obat baru bermunculan, aspirin (asam salisilat) masih banyak di jumpai dalam resep sebagai agen anti inflamasi dan dijadikan perbandingan dalam evaluasi obat-obat lainnya. Aspirin merupakan analgesik yang biasanya terdapat di kotak obat rumah; oleh karena ketersediaannya yang sangat besar, penggunaannya sering disalahgunakan

Tujuan: menilai pengaruh pemberian aspirin berbagai dosis per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus *wistar*

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design*. Sampel 24 ekor *wistar* jantan dibagi dalam 4 kelompok.

Kelompok K: tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kontrol; Kelompok P1: diberi dosis $\frac{1}{2}$ x 1106 mg, kelompok P2: diberi dosis 1106 mg, kelompok P3: diberi 2x 1106 mg

Hasil: Uji *Kruskal-Wallis* antara Kelompok Perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Dilanjutkan uji *Mann Whitney* antara P1-P2 ($p=0,004$), antara P1-P3 ($p=0,004$), antara P1-P4 ($p=0,004$), antara P2-P3 ($p=0,04$), antara P2-P4 ($p=0,004$) dan antara P3-P4 ($p=0,006$), semuanya menunjukkan perbedaan bermakna.

Kesimpulan: Terdapat efek pada pemberian aspirin dosis per oral antara kelompok yang diberi aspirin dengan yang tidak diberi aspirin, dengan berbagai tingkat kerusakan.

Kata kunci: Aspirin, gambaran histopatologis hepar

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ORAL ASPIRIN EFFECT IN LEVEL DOSAGES TO LIVER HISTOPATHOLOGY PATTERN OF WISTAR

Rizal Irvanda *, Gatot Suharto **

BACKGROUND: *Despite the introduction of many new drugs, aspirin (acetylsalicylic acid) is still the most widely prescribed antiinflammatory agent and is the standard for the comparison and evaluation of the others. Aspirin is the common household analgesic; yet, because the drug is so generally available, its usefulness often underrated.*

OBJECTIVE: *The study was aimed to proving the effect of aspirin, which is given in any dosages, to liver histology pattern in mice.*

METHOD: *This was an experimental study using the post test only control group design. Samples were 24 male wistar mice divided into four groups, K(control), were not given aspirin; group P1: were given aspirin $\frac{1}{2}$ x 1106 mg; Group P2: were given aspirin 1106 mg; Group P3: were given aspirin 2 x 1106 mg. The liver was taken and processed histopatologically using HE staining. Degree of the hepatocytes destruction were counted. Data were analyzed by differentiating test Kruskal-Wallis and Mann-Whitney.*

RESULT: *Kruskal-Wallis test among treatment groups shows mean differences (p=0,00). Continued with Mann Whitney-test between control and group I (p=0,004), control and group II (p=0,004), control and group III (p=0,004), group I and II (p=0,04), between group I and III (p=0,004), group II and III (p=0,06)*

CONCLUSION: *There were significantly differences on liver histopathology pattern is effect for giving aspirin in any dosage per oral between groups treated with aspirin and group which didn't receive any aspirin, with different damage level.*

Keywords: *aspirin, hepar histopathology image*

* Undergraduate Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

** Lecturer of Forensic of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

PENDAHULUAN

Aspirin sudah dikenal sejak masa Perang Dunia I.¹ Aspirin adalah obat pertama yang dipasarkan dalam bentuk tablet. Sebelumnya, obat diperdagangkan dalam bentuk bubuk (puyer).²

Aspirin atau asam asetilsalisilat (asetosal) adalah suatu jenis obat dari keluarga salisilat yang sering digunakan sebagai analgesik (terhadap rasa sakit atau nyeri minor), antipiretik (terhadap demam), dan anti-inflamasi. Aspirin juga memiliki efek antikoagulan dan digunakan dalam dosis rendah dalam tempo lama untuk mencegah serangan jantung.² Studi tentang penggunaan aspirin harian pertama kali dilakukan pada pria. Ternyata, aspirin lebih efektif untuk menghambat stroke pertama kali pada wanita, akan tetapi untuk menghambat serangan jantung lebih efektif pada pria. Resiko terjadinya pendarahan ternyata sama pada pria maupun wanita. Penggunaan Aspirin harian juga meningkatkan resiko terkena sakit maag. Dan jika anda memiliki ulcer yang parah, menggunakan aspirin akan menyebabkan pendarahan lebih banyak, mungkin hingga dapat mengancam jiwa.³

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh dan mempunyai banyak sekali fungsi.⁴ Beratnya 1,5 kg atau lebih, konsistensinya lunak dan terletak dibawah diaphragma dalam rongga abdomen.⁵ Hepar juga merupakan salah satu organ tubuh yang sering mengalami kerusakan.⁶

Dari latar belakang tersebut diatas maka dapat dirumuskan masalah yaitu ” Apakah terdapat pengaruh pemberian aspirin berbagai dosis per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus *wistar* ”

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi pada penelitian lain mengenai efek aspirin

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan selama lebih kurang 2 minggu, dengan lokasi di Laboratorium MIPA Universitas Negeri Semarang sebagai tempat pemeliharaan, pemberian perlakuan. Sedangkan pemeriksaan hasil sediaan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Undip.

Metode penelitian ini dengan cara membandingkan hasil observasi pada kelompok eksperimental dan kontrol. Penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group*. Menggunakan 4 kelompok, yaitu 3 kelompok eksperimental dan 1 kelompok kontrol, dengan randomisasi sederhana. Populasi penelitian ini adalah tikus *wistar* jantan, umur 4,5-6 bulan, berat badan 300-350 gram. Besar sampel ditentukan berdasarkan WHO. Ditentukan jumlah sampel tiap kelompok perlakuan adalah enam ($n=6$). Ada empat kelompok percobaan dalam penelitian ini. Sehingga jumlah *wistar* yang menjadi sampel ada dua puluh empat ekor. Kelompok kontrol (K): tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kontrol; kelompok perlakuan 1 (P1): diberi $\frac{1}{2} \times 1106$ mg aspirin; kelompok perlakuan 2 (P2): diberi 1106 mg aspirin; kelompok perlakuan 3 (P3): diberi 2×1106 mg aspirin.

Empat hari setelah perlakuan, *wistar* dimatikan dengan cara dikapitasi, kemudian organ hepar diambil. Organ hepar kemudian diolah mengikuti metoda baku histologi. Dari setiap *wistar* dibuat 2 preparat jaringan hepar dan tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 400x. Tiap lapangan pandang dihitung persentasenya kemudian dihitung rerata dari seluruh lapangan pandang. Untuk setiap perubahan diberi skoring seperti pada tabel 1.⁷ Data pemeriksaan ditulis dalam formulir untuk kemudian dianalisa.

Tabel 1. Kriteria penilaian terhadap perubahan struktur histologis hepar

Persentase sel hepatosit yang mengalami cedera	Nilai
Cedera sel < 25 %	1
Cedera sel 25 % - 50 %	2
Cedera sel 50 % - 75 %	3
Cedera sel > 75 %	4

Data yang didapatkan diolah secara analitik dengan menggunakan program komputer SPSS 15.0 dan dilakukan uji beda dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Mann Whitney*.

HASIL PENELITIAN

Dari penelitian ini ditemukan adanya derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit pada hepar mencit berupa perubahan struktur pada lobulus. Rerata nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit pada kelompok kontrol (P1) dan kelompok perlakuan (P2, P3 dan P4) ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Persentase nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit

Kelompok Perlakuan	Persentase kerusakan sel hepatosit	p [^]
	Rerata (SD)	
Perlakuan 1	6,17 (2,32)	-
Perlakuan 2	39,67 (9,46)	0,000*
Perlakuan 3	70,00 (2,61)	0,000*

Perlakuan 4	81,17 (6,65)	0,000*
-------------	--------------	--------

^ Uji *Kruskal-Wallis* vs Perlakuan 1 (kontrol)

* Ada perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit yang tertinggi adalah pada Kelompok P4 dengan rerata 81,17 (6,65), kemudian semakin menurun pada Kelompok P3 adalah 70,00 (2,61), Kelompok P2 adalah 39,67 (9,46) dan Kelompok P1 adalah 6,17 (2,32).

Hasil uji Non-Parametrik *Kruskal-Wallis* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit antar kelompok yang diuji ($p = 0,000$)

Hasil Uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbandingan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji beda *Mann-Whitney* antar kelompok

	P1	P2	P3	P4
P1	-	0,004*	0,004*	0,004*
P2	-	-	0,004*	0,004*
P3	-	-	-	0,006*
P4	-	-	-	-

* Ada perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

Pada uji beda antara Kelompok Kontrol (P1) dengan Kelompok Perlakuan (P2, P3 dan P4) dijumpai perbedaan nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepatosit yang bermakna, yaitu antara Kelompok P1 dengan P2 ($p = 0,004$). Hal yang serupa juga dijumpai pada perbandingan antara Kelompok P1 dengan P3 ($p = 0,004$) dan antara Kelompok P1 dengan P4 ($p = 0,004$).

Kemudian pada uji beda antar Kelompok Perlakuan (P2, P3 dan P4) menunjukkan pula adanya perbedaan yang bermakna, dimana perbandingan antara

Kelompok P2 dengan P3 adalah $p=0,004$; antara Kelompok P2 dengan P4 adalah $p=0,004$ dan perbandingan antara Kelompok P3 dengan P4 adalah $p=0,006$.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pemberian Aspirin secara oral pada tikus wistar mengakibatkan timbulnya perubahan struktur histopatologis sel hepatosit sesuai derajatnya dari yang ringan hingga yang terberat serta ireversibel pada seluruh Kelompok Perlakuan (P2, P3, P4). Kelompok P4 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan Kelompok Perlakuan yang lain. Kelompok P3 memiliki derajat perubahan lebih berat dibandingkan dengan Kelompok P2, namun lebih ringan dibandingkan Kelompok P4. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan dengan Kelompok Perlakuan yang lain, namun dibandingkan dengan Kelompok P1 (Kontrol) tampak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hepar merupakan organ yang salah satu fungsi utamanya adalah memetabolisme obat yang terutama diberikan secara oral.⁸ Biasanya proses detoksifikasi dari beberapa komponen obat terkadang memproduksi komponen dengan toksisitas yang lebih tinggi dan sering bermanifestasi pada tempat sintesis komponen tersebut. Daerah centrolobular merupakan daerah yang hanya mengandung 4-5% oksigen dari darah dan bila dibandingkan dengan daerah lain yaitu daerah periporta (zona1) dan midzonal (zona2), daerah centrolobular adalah daerah yang hipoksik atau kekurangan oksigen. Sehingga daerah ini paling sering mengalami kerusakan berupa nekrosis yang sering disebut pula dengan nekrosis centrolobular.^{9, 10}

Hepar bukanlah predileksi utama pada kasus toksisitas aspirin. Aspirin mempunyai efek antiinflamasi yang dikarenakan kerjanya menghambat COX 1 dan COX 2 yang hasilnya mengurangi produksi prostaglandin. Prostaglandin yang menjadi target utama aspirin adalah PGE 2, yang bentuknya paling stabil di antara prostaglandin lainnya.¹¹

Golongan salisilat (termasuk aspirin) memproduksi efek toksik di hati dengan dua cara. Pertama, hepatotoksitas yang diinduksi oleh dosis aspirin dan biasanya terjadi pada kadar plasma aspirin di atas 150 µg/l. Kedua, biasa terjadi pada pasien dengan abnormalitas jaringan ikat. Hanya sekitar 5% dari populasi golongan kedua yang mempunyai gejala seperti hepatomegaly, anoreksia, nausea, dan jaundice.¹¹

Pengaruh aspirin dalam penghambatan proses fosforilasi oksidatif serupa dengan pengaruh yang ditimbulkan 2,4-dinitrofenol. Dalam dosis toksik, aspirin bisa menghambat metabolisme aerob dari beberapa enzim dehidrogenase di hepar dan jaringan lainnya, dengan cara berkompetisi dengan koenzim nukleotida piridin dan penghambatan beberapa enzim oksidase yang membutuhkan nukleotida sebagai koenzim, seperti xanthin oksidase.¹²

Efek serius lainnya yang dapat ditimbulkan aspirin di hepar mencakup pengosongan simpanan glikogen di hepar. Makita melaporkan dosis toksik aspirin mampu mengurangi metabolisme aerob dari glukosa, meningkatkan kinerja enzim glukosa-6-fosfatase serta sekresi glukokortikoid.¹¹

Penting untuk disimak bahwa meskipun insidens toksisitas aspirin rendah pada dosis kuratif, namun efeknya pada dosis toksik amat berbahaya terhadap hepar. Terlebih aspirin termasuk golongan obat yang dapat dibeli tanpa resep dokter.

KESIMPULAN

Terdapat kerusakan sel hepatosit hepar akibat pemberian aspirin berbagai dosis per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar dengan berbagai tingkat kerusakan.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh aspirin pada dosis dan waktu yang berbeda pada penelitian terhadap hepar terkait dengan gambaran histopatologi hepar itu sendiri.

Perlu dilakukan penelitian pembandingan mengenai efek aspirin pada dosis dan waktu yang berbeda pada penelitian terhadap fungsi hepar itu sendiri.

Lebih berhati-hati dalam pembuatan preparat, karena dengan pembuatan yang kurang tepat, dapat menimbulkan kerusakan preparat yang menyebabkan kesalahan dalam pembacaan preparat itu sendiri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkah dan karunia yang diberikan kepada kami sehingga terselenggaranya penelitian ini. Terima kasih kepada dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, DFM, SH atas bimbingannya selama ini dan seluruh staff bagian Forensik FK UNDIP, Kedua orang tua, kakak serta adik saya atas dukungannya selama ini. Mbak tika, Mas lilik, Bu wulan yang selama ini telah banyak membantu, segenap teman satu kelompok (Dewi, Dinda, Deti) serta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mereka yang Berisiko. Available from URL : http://www.ibatam.com/bilingual/news/news_detail.php?ViewID=702.
Diakses pada tanggal 4 Agustus 2007
2. Wikipedia Encyclopedia. Aspirin. Retrieved from <http://id.wikipedia.org/wiki/Aspirin>. Diakses pada tanggal 18 Januari 2007
3. Terapi harian aspirin. Available from [URL: http://www.medicastore.com/med/artikel.php?id=147&iddtl=&idktg=&idobat=&UID=20070804183222122.129.199.22](http://www.medicastore.com/med/artikel.php?id=147&iddtl=&idktg=&idobat=&UID=20070804183222122.129.199.22).
Diakses pada tanggal 4 Agustus 2007
4. Snell RS. Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran. Buku 2, Edisi 3. Terjemahan oleh: Drs. Med. Adji Dharma. Jakarta: EGC, 1997: 256-57
5. Leeson CR, Leeson TS, Papparo AA. Buku ajar histologi. Edisi 5. Terjemahan oleh: Staf ahli FKUI. Jakarta: EGC, 1993: 383-84.
6. Darmawan S. Hati dan saluran empedu. Dalam : Himawan S, editor Kumpulan kuliah patologi. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1987 : 226-31.
7. Robbins, Coltran, Kumar. Dasar patologi penyakit, edisi 5. Jakarta: EGC, 1999.
8. Sherlock S. Penyakit hati dan saluran empedu, cetakan kedua. Jakarta: PT. Arkans, 2004.
9. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD, ed. Cassaret and doull's toxicology the basic science of poisons. 5th ed. USA: McGraw-Hill, 1996: 643-83.

10. Delaney KA. Hepatic principles. In: Goldfrank LR, ed. Goldfrank's toxicology emergencies. 7th ed. USA: McGraw-Hill, 1996: 216-27.
11. Makita T, Hakoï K. Proliferation and alteration of hepatic peroxisomes and reduction of ATPase activity on their limiting membrane after oral administration of acetylsalicylic acid (aspirin) for four weeks to male rats. Journal: Ann N Y Acad Sci 748:640-4, 1995.
12. Harbrecht BG, Stadler J, Demetris AJ, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide and prostaglandins interact to prevent hepatic damage during murine endotoxemia. Journal: Am J Physiol 266:G1004-10, 1994.