

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Oleh:

Ayu Sinta Rini¹

Yeni Rahmawati²

Titin Aryani³

Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Alamat: JL. Siliwangi (Ringroad Barat) No.63 Mlangi, Nogotirto, Gamping, Sleman,
Yogyakarta (55292).

Korespondensi Penulis: ayusinta25rin@gmail.com , yenirahmawati@unisayogya.ac.id,
titinaryanipurnama@gmail.com

Abstract. *Anabolic androgenic steroids (AAS) are testosterone derivatives that are widely used in medical practice. AAS abuse has been reported to be associated with various side effects, one of which is hepatotoxicity, characterized by liver histopathological changes. This literature review aims to examine and compare the liver histopathology of sustanon and deca-durabolin AAS administration in experimental animal models. The literature search was conducted through Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Wiley databases using the keywords "anabolic androgenic steroid," "liver," and "histopathology." Eight experimental studies in rats or mice, published after 2015, and reporting liver histopathology were reviewed. All studies demonstrated liver histopathological changes following AAS administration, including hepatocyte vacuolar degeneration, sinusoidal congestion, inflammatory cell infiltration, fatty liver, and necrosis. Deca-durabolin administration tended to cause more severe liver damage than sustanon, especially at higher doses and longer exposure durations.*

Keywords: *Anabolic androgenic steroids, Sustanon, Deca-durabolin, Liver, Histopathology.*

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Abstrak. Anabolik Androgenik Steroid (AAS) merupakan senyawa turunan testosteron yang secara luas digunakan dalam praktek medis. Penyalahgunaan AAS dilaporkan berkaitan dengan berbagai efek samping, salah satunya hepatotoksisitas yang ditandai oleh perubahan histopatologi hepar. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menelaah dan membandingkan gambaran histopatologi hepar akibat pemberian AAS jenis sustanon dan deca-durabolin pada model hewan coba. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data Google Scholar, Pubmed, Science Direct, dan Wiley dengan kata kunci “anabolic androgenic steroid”, “liver”, dan “histopathology”. Delapan literatur dengan desain penelitian eksperimental pada tikus atau mencit, dipublikasikan di atas tahun 2015, dan melaporkan gambaran histopatologi hepar kemudian ditelaah. Seluruh literatur menunjukkan adanya perubahan histopatologi hepar setelah pemberian AAS meliputi degenerasi vakuola hepatosit, kongesti sinusoid, infiltrasi sel inflamasi, perlemakan hati, hingga nekrosis. Pemberian deca-durabolin cenderung menimbulkan derajat kerusakan hepar yang lebih berat dibandingkan sustanon terutama pada dosis tinggi dan durasi paparan yang lebih lama.

Kata Kunci: Anabolik androgenik steroid, Sustanon, Deca-durabolin, Hepar, Histopatologi

LATAR BELAKANG

Anabolik Androgenik Steroid (AAS) merupakan kelompok besar obat yang terbuat dari kelompok senyawa *artificial* hormon *testosterone* yang mencakup androgen endogen dan turunan sintetisnya (Petrovic et al., 2022). AAS memiliki efek androgenik yang signifikan karena mirip dengan testosteron alami, ini menunjukkan AAS dapat menstimulasi perkembangan fungsi reproduksi serta karakteristik laki-laki seperti rambut dan suara. Dan efek anabolik yang mampu meningkatkan pembentukan protein baru yang mempercepat pembentukan otot rangka. AAS mewakili kelompok besar turunan sintesis testosteron yang diproduksi untuk memaksimalkan efek anabolik dan meminimalkan efek androgenik (Patanè et al., 2020).

AAS diklasifikasikan dalam tiga kelas utama, kelas I adalah turunan ester testosteron yang memiliki efek anabolik dan androgenik seimbang contohnya Sustanon yang merupakan merek dagang dari gabungan keempat *testosterone ester* (*testosterone decanoate*, *testosterone phenylpropionate*, *testosterone propionate* and *testosterone*

isocaproate). Kelas II merupakan turunan 19-nortestosteron yang memiliki efek anabolik lebih tinggi dan efek androgenik lebih rendah contohnya Deca-Durabolin yang merupakan merek dagang dari *nandrolone decaonate*. Kelas III merupakan turunan dihidrotestosteron yang memiliki efek androgenik lebih kuat dibanding efek anabolik (Ding et al., 2021).

Dalam praktek medis AAS dapat digunakan sebagai terapi seperti pada kondisi hipogonadisme primer dan sekunder pada pria, anemia aplastik, penurunan massa otot pada pasien yang terinfeksi HIV, osteoporosis, disfungsi libido, penyakit ginjal kronis, dan kanker payudara (Petrovic et al., 2022). Meskipun AAS memiliki manfaat dalam dunia medis penggunaan AAS sangat dilarang oleh WADA (*World Anti-Doping Agency*) karena bertentangan dengan *fair play* (Albano et al., 2021). Tidak sedikit yang menyalahgunakan AAS sebagai *shortcut* seperti meningkatkan berat badan tanpa lemak dan performa atletik khususnya di kalangan binaragawan dan pengguna *gym*. Di antara tiga juta pengguna AAS di Amerika Serikat, 70-75% adalah atlet non-kompetitif yang menggunakan AAS secara *off-label* tanpa konsultasi dokter (Patil et al., 2022).

Konsumsi AAS yang dilaporkan menyebabkan efek buruk pada jantung, profil lipid, status mental, dan fungsi hepar. Efek samping dapat bersifat sementara atau permanen, sebagai contoh perubahan fungsi reproduksi dapat muncul dalam konsumsi beberapa minggu atau memerlukan waktu hingga beberapa tahun dalam kasus karsinoma hati (Silva et al., 2017). Cedera hepar yang disebabkan oleh AAS dapat berkisar dari peningkatan enzim hati tanpa gejala hingga gagal hati. Secara makroskopik pola cedera hati dapat bervariasi dari cedera hepato-seluler, cedera vaskular kronis, hingga perlemakan hati (Patil et al., 2022). Meskipun berbagai penelitian eksperimental telah melaporkan efek hepatoksisitas AAS, hingga saat ini belum banyak kajian yang menelaah dan membandingkan gambaran histopatologi hepar berdasarkan variasi jenis dan dosis AAS. Hal ini yang mendorong peneliti untuk menelaah perbedaan gambaran histopatologi hepar dengan variasi AAS pada injeksi dosis tertentu.

KAJIAN TEORITIS

Untuk mempersempit jenis jurnal yang ditelaah, diberikan batasan dengan beberapa kriteria menggunakan PICO *framework* yang terdiri dari :

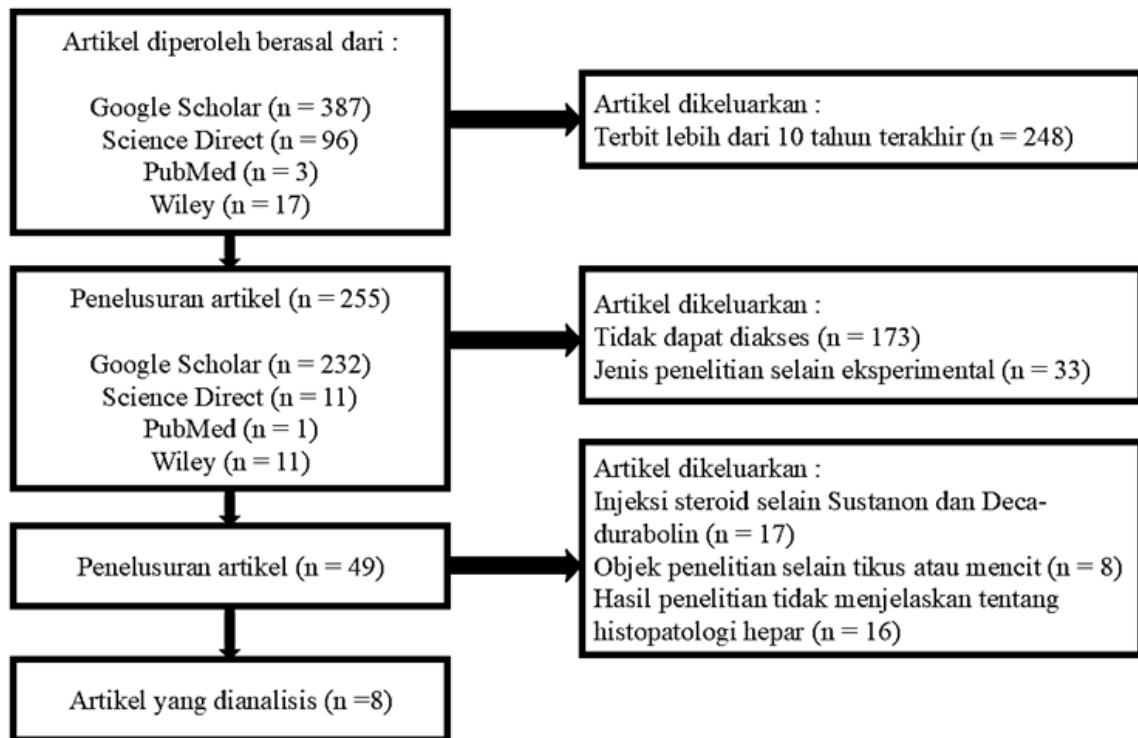
STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Tabel 1. Format PICO dalam Literature Review

Kriteria	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Patient/Population/ Problem</i>	Objek penelitian berupa tikus atau mencit	Objek penelitian selain tikus atau mencit
<i>Intervention</i>	Studi yang meneliti tentang injeksi <i>dopping</i> Anabolik Androgenik Steroid	Studi yang tidak meneliti tentang injeksi <i>dopping</i> Anabolik Androgenik Steroid
<i>Comparators/ Control</i>	<i>Dopping</i> steroid jenis Sustanon atau Deca-Durabolin	<i>Dopping</i> steroid selain jenis Sustanon atau Deca-Durabolin
<i>Outcome</i>	Studi yang menjelaskan gambaran mikroskop histopatologi hepar	Studi yang tidak menjelaskan gambaran mikroskop histopatologi hepar
<i>Study Design</i>	Jenis penelitian eksperimental, penelitian kuasi-eksperimental, penelitian kualitatif dan kuantitatif, eksperimen campuran	Jenis penelitian selain penelitian eksperimental, penelitian kuasi-eksperimental, penelitian kualitatif dan kuantitatif, eksperimen campuran
<i>Publication Year</i>	Terbit setelah tahun 2015	Terbit sebelum tahun 2015
<i>Language</i>	<i>English</i> , Indonesia	Bahasa selain <i>English</i> dan Indonesia

Hasil pencarian jurnal artikel menggunakan kata kunci dari basis data Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Wiley ditemukan 503 artikel. Dari hasil tersebut dilakukan *skrinning* berdasarkan jurnal artikel yang terbit lebih dari 10 tahun terakhir (n = 248), tidak dapat diakses (n = 173), jenis penelitian artikel selain eksperimental (n = 33), injeksi steroid selain Sustanon dan Deca-durabolin (n = 17), objek penelitian selain tikus atau mencit (n = 8), dan hasil penelitian tidak menjelaskan tentang histopatologi hepar (n = 16). *Assesment* dilakukan untuk mengeluarkan jurnal yang tidak sesuai dan didapatkan 8 jurnal artikel yang sesuai.

Gambar 1. Diagram PRISMA Seleksi Literatur



Keseluruhan delapan artikel selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel dan teks kemudian dianalisis secara deskriptif. Jurnal artikel dirangkum untuk mengetahui secara singkat persamaan atau perbedaan hasil yang dimiliki pada tiap artikel.

Tabel 2. Tabulasi Data

Referensi	Lokasi Penelitian	Hasil
Histomorphological effect of nandrolone decanoate on the hepatorenal tissues of adult wistar rat exposed physical activity (A et al., 2016)	Nigeria	Hasil dari penelitian ini menunjukkan jaringan hati dengan infiltrasi periportal sel polimorfonuklear pada kelompok uji tanpa aktivitas. Dan terjadi penyumbatan saluran pembuluh darah, timbunan lemak dan hepatosit binukleat pada kelompok uji dengan aktivitas. Penelitian menunjukkan bahwa deca-durabolin menginduksi toksisitas hati

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Histological and physiological effects of sustanon on the liver and kidneys of male rats (Hamza & Rashid, 2017)	Iraq	Kelompok uji yang disuntikkan Sustanon berpengaruh terhadap struktur histologi hepar. Perubahan ini termasuk peningkatan jumlah hepatosit di hepar, perubahan seperti hiperpalasia sel dan degenerasi sel.
Deca durabolin (nandrolone decanoate) impair structure and function of liver, prostate and pituitary of male wistar rats (Gadallah et al., 2017)	Saudi Arabia	Injeksi deca-durabolin dosis rendah menunjukkan hepatosit dengan sitologi abnormal dengan ciri-ciri penggelembungan dan degenerasi vakuola. Pembuluh darah tersumbat dan terdapat leukosit. Injeksi dosis tinggi menunjukkan kerusakan mayor pada jaringan hepar. Infiltrasi leukosit padat terdeteksi, periportal dan nekrosis hepar lobular tengah terdeteksi. Secara singkat struktur histopatologi ditandai dengan infiltrasi leukosit pada dosis rendah dan nekrosis pada dosis tinggi.
Effect of some types of doping used by athletes on liver and kidneys functional performance in albino male rats (Mahmood Jwad & Yousif Mohammed, 2017)	Iraq	Injeksi deca-durabolin menyebabkan perubahan patologi hepar termasuk peningkatan berat organ, ukuran hepatosit, penyumbatan jaringan sel hepar, penyumbatan pembuluh darah karena respon inflamasi dan penimbunan lemak.
Effect of nandrolone decanoate (anabolic steroid) on the liver and kidney of male albino rats and the role of antioxidant	Mesir	Terjadi perubahan patologis hepar, berat organ, dan bobot hewan uji. Kelompok injeksi dosis rendah menunjukkan berat organ tertinggi dan bobot hewan uji yang mirip dengan kelompok injeksi dosis tinggi,

(antox-silymarin) as adjuvant therapy (Mwaheb et al., 2017)		sementara kelompok injeksi dosis tinggi menunjukkan berat organ terendah.
Reversal of the hepatic damage induced by the supraphysiological dose of nandrolone decanoate after its withdrawal in the adult male rat (Shalaby & Bahey, 2018)	Mesir	Objek yang diujikan dengan injeksi deca-durabolin menunjukkan dilatasi dan kongesti pada pembuluh darah, infiltrasi sel inflamasi dengan fibrosis hati, degenerasi sitoplasma vakuola yang parah dan hilangnya sebagian mitokondria dalam hepatosit.
Histopathological changes of liver, kidneys and heart of male rats caused by abusing of sustanon®250 (Al-Aubody & Al-Diwan, 2018)	Iraq	Perubahan histopatologis pada jaringan hepar menunjukkan bahwa dosis tinggi Sustanon menyebabkan nekrosis dengan sedikit infiltrasi sel radang, perubahan susunan lempeng hepar yang tampak sebagai nodul, vena sentral menunjukkan kongesti berat yang juga ditemukan pada sinusoid.
Impact of anabolic androgenic steroid (sustanon 250) on histology of the liver and testes of male albino rat (Mahmood & Abood, 2020)	Iraq	Histopatologis pada hepar menunjukkan efek yang luas terjadi penyumbatan pembuluh darah yang parah, degenerasi pada hepatosit, respon inflamasi pada makrofag, limfosit, dan neutrofil (sel mononuklear), nekrosis serta perlemakan hati.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian menggunakan metode *literature review* atau tinjauan pustaka. Pengumpulan data dilakukan dengan pencarian kata kunci dalam bahasa Inggris,

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

kombinasi kata kunci yang digunakan adalah “Anabolic Androgenic Steroid” AND “Liver” AND “histopathology”. Penelusuran jurnal artikel melalui basis data Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Wiley selanjutnya dilakukan *skinning* dengan memberikan batasan melalui kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hepar merupakan organ yang menjadi pusat metabolisme tubuh, dimana sejumlah besar zat-zat atau obat-obatan akan disintesis dan diubah. Proses metabolisme obat ini sering disebut biotransformasi yang bertujuan untuk mengubah obat yang non polar (larut lemak) menjadi senyawa yang polar (larut air) dan dapat diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Proses ini akan merubah obat menjadi inaktif, aktif, kurang aktif, atau toksik. Metabolisme obat secara sederhana mencakup dua fase. Fase pertama mencakup oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang dimediasi oleh sitokrom P450 sedangkan fase kedua mencakup reaksi konjugasi (Alamri, 2018).

Dari injeksi intramuskular, AAS bermigrasi ke kompartmen ekstrasvaskular dan berdifusi menuju sel-sel target untuk menjalankan efek farmakologisnya. Setelah menembus membran plasma, AAS dapat menjalani biotransformasi atau berikatan dengan reseptor spesifiknya yaitu androgen reseptor (AR). Biotransformasi AAS dapat berlangsung melalui tiga jalur utama : 1) menjadi androgen yang lebih potent, 2) menjadi metabolit yang kurang potent atau inaktif, 3) menjadi estrogen. Mekanisme hepatoksisitas diduga disebabkan karena AAS mengaktifkan androgen reseptor (AR) pada sel-sel hepar yang memicu peningkatan produksi reaktif oksigen spesies (ROS). Sehingga AAS yang resisten terhadap degradasi hepatik dan kuat mengaktifkan AR akan berisiko tinggi menyebabkan kerusakan organ hepar (Bond et al., 2022)

Sebanyak delapan arikel penelitian eksperimental memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis dalam tinjauan ini. Seluruh penelitian menggunakan model hewan coba tikus atau mencit dengan variasi berat badan antara 100-350 gram. Intervensi berupa pemberian AAS dilakukan melalui injeksi intramuskular dengan variasi jenis steroid, dosis, serta durasi paparan antara 4 hingga 12 minggu. Dua jenis AAS yang dikaji adalah sustanon dan deca-durabolin. Dari delapan artikel yang ditelaah, tiga diantaranya mengujikan AAS jenis sustanon. Sustanon diklasifikasikan sebagai AAS kelas I yang merupakan turunan *testosterone ester* dan memiliki efek anabolik dan androgenik seimbang (Ding et al.,

2021). Sustanon adalah merek dagang gabungan dari empat *testosterone ester* (100 mg *testosterone decanoate*, 60 mg *testosterone phenylpropionate*, 30 mg *testosterone propionate* and 60 mg *testosterone isocaproate*) dengan bentuk sediaan injeksi intramuskular (Al-Aubody & Al-Diwan, 2018). Berikut rangkuman telaah artikel yang mengujikan sustanon :

Tabel 3. Rangkuman Artikel Penelitian dengan Injeksi Sustanon

Referensi	Durasi	Dosis Injeksi Sustanon	Bobot Hewan Uji Penelitian	Hasil
Histological and physiological effects of sustanon on the liver and kidneys of male rats (Hamza & Rashid, 2017)	6 minggu	0,05 mg 0,1 mg 0,2 mg	250-350 gram	Injeksi 0,05 mg : Peningkatan jumlah hepatosit Injeksi 0,1 mg : Granula eosinofilik terlihat Injeksi 0,2 mg : Hiperpalasia dan granula eosinofilik pada hepatosit
Histopathological changes of liver, kidneys and heart of male rats caused by abusing of sustanon®250 (Al-Aubody & Al-Diwan, 2018)	12 minggu	50 mg 100 mg 150 mg	200-250 gram	Injeksi 50 mg : Degenerasi sel, penumpukan aliran darah (kongesti) pada vena sentral dan sinusoid, karyopiknosis, infiltrasi makrofag, hemoragi, dan nekrosis Injeksi 100 mg : Hemoragi area disekitar hepatosit dan koagulatif nekrosis Injeksi 150 mg :

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

				Penumpukan aliran darah (kongesti) vena sentral, infiltrasi sel inflamasi, hemoragi, dan nekrosis
Impact of anabolic androgenic steroid (sustanon 250) on histology of the liver and testes of male albion rat (Mahmood & Abood, 2020)	4 dan 8 minggu	50 mg 100 mg 150 mg	250 gram	Injeksi 50 mg : Degenerasi sel dan penumpukan (kongesti) aliran darah Injeksi 100 mg : Penumpukan (kongesti) pembuluh darah dan perivaskular leukosit cuffing Injeksi 150 mg : Respon inflamasi meluas hingga terjadi lesi dan vakuola pada hepatosit menunjukkan perlemakan hati serta degenerasi lemak

Setelah sustanon diinjeksikan, ester-ester testosteron akan masuk ke peredaran darah dan sebagian besar testosteron kemudian dihidrolisis berubah menjadi bebas aktif yang akan dimetabolisme di hepar dimana enzim sitokrom P-450 mengubahnya menjadi metabolit yang lebih mudah diekskresikan. Proses metabolisme ini bisa menimbulkan tekanan oksidatif pada hepar dan memicu respon inflamasi seperti peradangan sel hati, pelebaran vena porta, pelebaran arteri hepatik, pelebaran duktus biliaris dan keparahan lainnya (Ayubi et al., 2023). Penelitian oleh Hamza & Rashid (2017), menginjeksikan sustanon tidak lebih dari 1 mg menunjukkan hasil dengan derajat keparahan terendah dari dua artikel penelitian lainnya. Durasi penelitian selama 6 minggu, perubahan hepar pada injeksi 0,05 mg menunjukkan perubahan ringan pada sitoplasma hepatosit. Injeksi 0,1 mg mulai teramati hiperpalasia pada lobulus hepar, peningkatan granula eosinofilik

hepatosit sedangkan injeksi 0,2 mg menunjukkan hiperpalasia hepatosit serta peningkatan granula eosinofilik dan peningkatan kepadatan nukleus.

Penelitian oleh Al-Aubody & Al-Diwan (2018), dilakukan selama 12 minggu dan termasuk durasi penelitian terlama diantara dua artikel lain yang mengujikan sustanon. Injeksi dosis 50 mg, 100 mg, dan 150 mg menunjukkan peningkatan derajat keparahan paling tinggi termasuk hemoragi dan nekrosis hepar. Perubahan histologi yang diamati berkorelasi dengan tingkat dosis, menunjukkan akumulasi senyawa toksik yang di metabolisme berdampak pada jaringan hepar. Penelitian oleh Mahmood & Abood (2020), dengan durasi 4 dan 8 minggu menginjeksikan dosis sustanon sejumlah 50 mg, 100 mg, 150 mg. Hasil penelitian menunjukkan selama 4 dan 8 minggu banyak lesi jaringan hepar dengan tingkat keparahan yang sebanding dengan konsentrasi sustanon. Beberapa lesi tersebut semakin berulang seiring waktu dan semakin parah sesuai dengan periode injeksi.

Hasil sintesis dari tiga artikel yang mengkaji efek sustanon menunjukkan bahwa perubahan histopatologi hepar tergantung pada durasi dan dosis. Pada dosis rendah dan durasi singkat, perubahan yang dominan berupa pembengkakan hepatosit, peningkatan granula eosinofilik sitoplasma, serta hiperpalasia ringan. Seiring peningkatan dosis dan lamanya paparan, ditemukan perubahan patologis yang lebih berat berupa kongesti vena sentral sinusoid, infiltrasi sel inflamasi, pendarahan, hingga nekrosis koagulatif. Perubahan tersebut mencerminkan respon adaptif awal hepar terhadap stres metabolik, yang pada paparan berkelanjutan berkembang menjadi cedera seluler ireversibel. Aktivitas metabolisme testosteron ester oleh enzim sitokrom P450 di hepar diduga meningkatkan produksi reaktif oksigen spesies (ROS) yang selanjutnya memicu kerusakan membran sel, disfungsi mitokondria, dan aktivitas jalur inflamasi.

Sustanon yang memiliki efek anabolik dan androgenik seimbang mampu memiliki kemampuan untuk menyebabkan kerusakan hepar, mengindikasikan jenis AAS lain yang memiliki efek anabolik lebih tinggi daripada efek androgenik contohnya deca-durabolin mampu menyebabkan kerusakan hepar dengan derajat keparahan yang lebih signifikan. Dari delapan artikel yang ditelaah, lima diantaranya mengujikan jenis deca-durabolin. Berikut rangkuman jurnal penelitian dengan injeksi deca-durabolin :

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Tabel 4. Rangkuman Artikel Penelitian dengan Injeksi Deca-Durabolin

Referensi	Durasi	Dosis Injeksi Sustanon	Bobot Hewan Uji Penelitian	Hasil
Histomorphological effect of nandrolone decanoate on the Hepatorenal tissues of adult wistar rat exposed physical activity (A et al., 2016)	4 minggu	5 mg	150-200 gram	Kelompok injeksi tanpa olahraga : Hepatosit berinti dua, infiltrasi periportal sel, dan penyumbatan (kongesti) pembuluh darah. Kelompok injeksi dengan olahraga : Perlemakan hati, hepatosit berinti dua, dan penyumbatan (kongesti) pembuluh darah
Deca durabolin (nandrolone decanoate) impair structure and function of liver, prostate and pituitary of male wistar rats (Gadallah et al., 2017)	12 minggu	4 mg 8 mg	100 gram	Injeksi 4 mg : Telihat respon adaptif terhadap stres oleh hepatosit vakuolisasi dan respon inflamasi terlihat oleh infiltrasi leukosit Injeksi 8 mg : Infiltrasi leukosit, hemoragi, dan nekrosis
Effect of some types of doping used by athletes on liver and kidneys functional performance in albino male rats	4, 8, 12 minggu	1 mg	180-250 gram	Injeksi 4 minggu : Pelebaran sinusoid hepar dan nekrosis Injeksi 8 minggu : Pelebaran pada vena sentral, nekrosis, dan kerusakan arsitektur hepar di mana hepatosit kehilangan pola normalnya

(Mahmood Jwad & Yousif Mohammed, 2017)				Injeksi 12 minggu : Pelebaran vena sentral lobulus hepar disertai hemoragi, dan perlemakan hepar
Effect of nandrolone decanoate (anabolic steroid) on the liver and kidney of male albino rats and the role of antioxidant (antox-silymarin) as adjuvant therapy (Mwaheb et al., 2017)	8 minggu	7,9 mg 11,9 mg	150 gram	Injeksi dosis 7,9 mg : Penyumbatan (kongesti) pada vena sentral serta sinusoid, dan kolangitis dengan penampakan duktulus empedu yang baru terbentuk menandakan respon regeneratif hepar terhadap peradangan Injeksi dosis 11,9 mg : Degenerasi sel, Penumpukan aliran darah (kongesti) vena sentral dan sinusoid, kolangitis, nekrosis, fibrosis periportal, penebalan kapsul
Reversal of the hepatic damage induced by the supraphysiological dose of nandrolone decanoate after its withdrawal in the adult male rat (Shalaby & Bahey, 2018)	4 minggu	10 mg	150-180 gram	Kelompok injeksi : Penyumbatan pembuluh darah (kongesti) vena sentral dan vena portal dengan infiltrasi sel yang berlebihan, proliferasi duktus empedu, hepatosit yang sangat bervakuola dengan inti piknotik hiperkromatik Kelompok injeksi dengan periode pemulihan :

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

				Infiltrasi sel di sekitar vena sentral dan venula portal, hepatosit sedikit mengalami vakuolisasi dengan inti vesikula sentral dan sinusoid darah di antaranya, terlihat duktus empedu
--	--	--	--	--

Deca-durabolin merupakan merek dagang dari *nandrolone decanoate*, diklasifikasikan sebagai AAS kelas II yang terdiri dari turunan *19-nortestosterone-derivate*. Dibandingkan dengan sustanon yang termasuk AAS kelas I, deca-durabolin memiliki efek anabolik lebih kuat tetapi efek androgenik yang lemah khususnya ester nandrolone dianggap memiliki efek anabolik tertinggi di antara jenis AAS lain (Patanè et al., 2020). Deca-durabolin setelah diinjeksikan, ester nandrolone akan dihidrolisis menjadi bentuk aktif yang kemudian masuk dalam sirkulasi darah. *Nandrolone* akan berikatan dengan AR di jaringan sasaran untuk memicu efek anabolik seperti peningkatan sintesis protein dan massa otot. Pada hepar, deca-durabolin memiliki efek yang cukup kompleks yang menyebabkan gangguan, stres oksidatif, serta potensi peradangan atau kerusakan hati.

Penelitian oleh Ebeye O et al., (2016) mengujikan deca-durabolin dengan dosis 5 mg yang dikalkulasikan per berat badan objek penelitian dan durasi 4 minggu. Kelompok injeksi tanpa olahraga menunjukkan respon inflamasi yang ditandai dengan hepatosit berinti dua, infiltrasi periportal sel, dan penyumbatan (kongesti) pembuluh darah. Kelompok injeksi dengan olahraga menunjukkan temuan baru yaitu munculnya perlemakan hepar, ini dapat disebabkan oleh deca-durabolin yang membebani berat hepar meski dilakukan olahraga namun tidak sepenuhnya mencegah kerusakan hepar. Penelitian oleh Gadallah et al., (2017) yang dilakukan selama 12 minggu dengan dosis terendah 4 mg dan dosis tertinggi 8 mg. Dosis 4 mg menunjukkan hepatosit dengan fitur abnormal berupa pembengkakan dan degenerasi vakuolar dengan sebagian besar nukleus mengalami karilisis. Sedangkan dosis 8 mg menunjukkan kerusakan masif pada jaringan hepar ditandai dengan infiltrasi leukosit padat, hemoragi dan nekrosis.

Penelitian oleh Mahmood Jwad & Yousif Mohammed (2017), menginjeksikan 1 mg dosis untuk durasi penelitian 4, 8, dan 12 minggu. Menunjukkan hasil bahwa injeksi

deca-durabolin baik dalam jangka waktu singkat atau lama menyebabkan banyak perubahan hepar termasuk peningkatan berat organ, ukuran hepatosit, infiltrasi leukosit, pelebaran pembuluh darah, hemoragi, dan respon perlemakan hepar. Penelitian oleh Mwaheb et al., (2017) dilakukan selama 8 minggu dengan dosis 7,9 mg dan 11,9 mg. Histologi hepar menunjukkan perubahan pada dosis 7,9 mg cukup masif mulai dari kongesti pada vena sentral dan tampak respon peradangan. Dosis 11,9 mg menunjukkan kerusakan yang lebih signifikan seperti degenerasi sel, kongesti, hingga nekrosis. Penelitian oleh Shalaby & Bahey (2018), yang dilakukan selama 4 minggu dengan dosis 10 mg menunjukkan perubahan berupa dilatasi, kongesti pada vena sentral dan portal, infiltrasi dan sel inflamasi yang luas yang meluas. Uji ultrastruktur hepar menunjukkan jumlah serat kolagen yang berlebihan di sekitar vena sentral, penelitian tersebut menandakan bahwa injeksi deca-durabolin menghasilkan perubahan histopatologis secara potensial disebabkan oleh gangguan fungsi imun dan reaksi stres oksidatif pada jaringan hepar.

Berbeda dengan sustanon, pemberian deca-durabolin menunjukkan pola kerusakan hepar yang lebih luas dan progresif. Pada dosis relatif rendah telah ditemukan vakuolisasi sitoplasma hepatosit, infiltrasi leukosit periportal, serta kongesti vaskular. Pada dosis yang lebih tinggi atau durasi lebih panjang perubahan berkembang menjadi perlemakan hati, nekrosis sentrilobular, fibrosis periportal, hingga proliferasi duktus empedu. Temuan ini menunjukkan bahwa deca-durabolin memiliki potensi hepatotoksik yang lebih tinggi dibandingkan sustanon. Hal ini diduga berkaitan dengan sifat farmakokinetik deca-durabolin yang lebih resisten terhadap degradasi hepatic serta afinitas yang lebih kuat untuk mengaktifkan androgen reseptor (AR), sehingga memperpanjang paparan jaringan hepar terhadap stres oksidatif dan mediator inflamasi. Meski deca-durabolin dapat memberikan efek anabolik secara instan namun juga dapat memberikan tekanan metabolik dan toksisitas potensial pada fungsi hepar terutama jika dikonsumsi dengan dosis tinggi atau dosis rendah namun dalam jangka waktu yang lama (Patanè et al., 2020).

Telaah literatur yang telah dilakukan menunjukkan bahwa jenis AAS berperan signifikan dalam menentukan derajat kerusakan histopatologi hepar. Sustanon cenderung menyebabkan perubahan struktural ringan hingga sedang pada dosis rendah ke menengah, sementara deca-durabolin lebih konsisten menimbulkan lesi berat bahkan

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

pada dosis yang relatif lebih kecil. Faktor durasi paparan juga berkontribusi terhadap progresivitas kerusakan di mana paparan kronis meningkatkan resiko terjadinya nekrosis dan fibrosis. Cedera hepar tersebut dapat berkembang menjadi sirosis, gagal hati, komplikasi vaskular, dan gangguan fungsi hati disertai gejala sistemik. Secara biomedanisme aktivasi androgen reseptor (AR) pada hepatosit, peningkatan stres oksidatif, serta gangguan fungsi mitokondria merupakan jalur utama yang berperan dalam hepatotoksitas AAS. Meskipun penelitian yang dianalisis menggunakan model hewan, studi ini memiliki implikasi atau keterkaitan klinis yang penting khususnya dalam memahami resiko penggunaan dan penyalahgunaan AAS pada manusia. Perubahan histopatologi yang ditemukan menyerupai gambaran cedera hepar akibat obat, sehingga perlu menjadi perhatian dalam praktik klinik dan kebijakan kesehatan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Seluruh 8 jurnal artikel yang ditelaah menunjukkan hasil hepatotoksitas yang beragam pada jenis AAS dan tingkatan dosisnya. Sustanon dengan injeksi di bawah 1 mg menunjukkan sebatas perubahan jaringan hepar dan baru berpotensi menyebabkan kerusakan hepar pada injeksi di atas 50 mg. Injeksi deca-durabolin menunjukkan efek yang lebih masif, meski dosis dimulai dari 1 mg dengan durasi uji yang seimbang dengan artikel penelitian lain namun sudah mampu mengarah ke nekrosis pada beberapa sel hepar.

Mengingat artikel yang ditelaah mayoritas berasal dari geografis Timur Tengah, sangat disarankan adanya penelitian lanjutan di area Asia Tenggara yang kondisi sosial dan budayanya mirip dengan Indonesia. Keterbaruan tersebut diharapkan dapat mengetahui lebih luas tentang insiden kasus baru, prevalensi, mortalitas, dan faktor resiko dari geografis yang lebih dekat.

KETERBATASAN

Penelitian ini terbatas pada data literatur yang ditelaah hanya 8 artikel jurnal dari tahun 2016-2020 sehingga potensi bias publikasi timbul karena melewatkan publikasi literatur diatas tahun tersebut. Adanya variasi tindakan histologi yang mencakup perlakuan hewan uji, preparasi jaringan, jenis pewarnaan jaringan, dan pengamatan jaringan dengan instrument alat yang berbeda juga harus diperhatikan karena hasil

interpetasinya bisa jadi terlalu luas atau terlalu sempit. Heterogenitas dosis injeksi, jenis AAS, dan durasi waktu penelitian yang ditelaah menimbulkan variabilitas tinggi pada *outcome* sehingga membatasi generalisasi temuan.

DAFTAR REFERENSI

- A, E. O., O, E. V, & I, O. R. (2016). Histomorphological Effect Of Nandrolone Decanoate On The Hepatorenal Tissues Of Adult Wistar Rat Exposed Physical Activity. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 3(5), 285–289. <https://www.researchgate.net/publication/332259189>
- Alamri, Z. Z. (2018). The Role Of Liver In Metabolism: An Updated Review With Physiological Emphasis. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(11), 2271. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184211>
- Al-Aubody, N. M., & Al-Diwan, M. A. (2018). Histopathological Changes Of Liver, Kidneys And Heart Of Male Rats Caused By Abusing Of Sustanon ® 250. *Basrah Journal of Veterinary Research*, 17(3), 457–471. <https://www.researchgate.net/publication/332410677>
- Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Maglietta, F., Esposito, M., Rosi, G. L., Di Nunno, N., Salerno, M., & Montana, A. (2021). Review Adverse Effects Of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. In *Healthcare (Switzerland)* (Vol. 9, Number 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010097>
- Ayubi, N., Kusnanik, N. W., Herawati, L., Komaini, A., Mutohir, T. C., Callixte, C., Aljunaid, M., Nurhasan, N., Muhammad, H. N., Purwanto, B., Rifki, M. S., Putri, D. R. S., & Syafawi, A. (2023). Abuse of Anabolic-Androgenic Steroids and Adverse Effects on Human Organ Health: A Review. In *Biointerface Research in Applied Chemistry* (Vol. 13, Number 3). AMG Transcend Association. <https://doi.org/10.33263/BRIAC133.281>
- Bond, P., Smit, D. L., & de Ronde, W. (2022). Anabolic–Androgenic Steroids: How Do They Work And What Are The Risks? In *Frontiers In Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059473>
- Ding, J. B., Ng, M. Z., Huang, S. S., Ding, M., & Hu, K. (2021). Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse

STUDI LITERATUR : HISTOPATOLOGI HEPAR DENGAN PEMBERIAN VARIASI ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

- Effects. *Journal of Sports Medicine*, 2021, 1–9.
<https://doi.org/10.1155/2021/7497346>
- Gadallah, A. A., El-Ghawet, H. A., & Sabry, D. A. (2017). Deca Durabolin (Nandrolone Decanoate) Impair Structure and Function of Liver, Prostate and Pituitary of Male Wistar Rats. In *J Pharma Reports* (Vol. 2, Number 3).
<https://www.researchgate.net/publication/336685543>
- Hamza, E. A., & Rashid, K. H. (2017). Histological And Physiological Effects Of Sustanon On The Liver And Kidneys Of Male Rats. In *Journal of Kerbala for Agricultural Sciences*.
- Mahmood, H. K. J., & Abood, A. H. (2020). Impact Of Anabolic Androgenic Steroid (Sustanon 250) On Histology Of The Liver And Testes Of Male Albino Rat. *Biochem. Cell. Arch*, 20(2), 5887–5892.
<https://www.researchgate.net/publication/357839171>
- Mahmood Jwad, S., & Yousif Mohammed, D. (2017). Effect of Some Types of Doping Used by Athletes on Liver and Kidneys Functional Performance in Albino Male Rats. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(9), 139–156. www.jgpt.co.in
- Mwaheb, M. A., Mohammed, A. R., Galad, G. M. Al, Abd Elgayd, A. A., & hamboly, H. M. Al. (2017). Effect of Nandrolone Decanoate (Anabolic Steroid) on the Liver and Kidney of Male Albino Rats and the Role of Antioxidant (Antox-Silymarin) as Adjuvant Therapy. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*, 08(01).
<https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000224>
- Patanè, F. G., Liberto, A., Maglito, A. N. M., Malandrino, P., Esposito, M., Amico, F., Cocimano, G., Rosi, G. L., Condorelli, D., Di Nunno, N., & Montana, A. (2020). Nandrolone Decanoate: Use, Abuse And Side Effects. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 56, Number 11, pp. 1–24). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/medicina56110606>
- Patil, V., Jothimani, D., Harika, K., Hakeem, A. R., Sachan, D., Vij, M., & Rela, M. (2022). Versatility of Anabolic Androgenic Steroid–Induced Hepatotoxicity. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(1), 216–221.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.03.003>
- Petrovic, A., Vukadin, S., Sikora, R., Bojanic, K., Smolic, R., Plavec, D., Wu, G. Y., & Smolic, M. (2022). Anabolic Androgenic Steroid-Induced Liver Injury: An

Update. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 28, Number 26, pp. 3071–3080). Baishideng Publishing Group Inc.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3071>

Shalaby, A. M., & Bahey, N. G. (2018). Reversal Of The Hepatic Damage Induced By The Supraphysiological Dose Of Nandrolone Decanoate After Its Withdrawal In The Adult Male Rat. *Tissue and Cell*, 53, 44–52.
<https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.05.013>

Silva, E. H. A. da, Sales, I. R. P. de, Oliveira, L. N. de, & Nascimento, E. S. do. (2017). Uterine Morphological Changes Induced By Androgenic Anabolic Steroids. *Human Reproduction Archives*, 32(3), 1–8. <https://doi.org/10.4322/hra.001417>