



**PENGARUH PEMBERIAN DEKSTROMETORFAN DOSIS  
BERTINGKAT PER ORAL TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI OTAK TIKUS WISTAR**

*THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSE DEXTROMETORPHAN TO  
THE HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S BRAIN*

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

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

**ADITYA TJANDRA  
G2A 006 004**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

# PENGARUH PEMBERIAN DEKSTROMETORFAN DOSIS BERTINGKAT PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTAK TIKUS WISTAR

Aditya Tjandra<sup>1</sup>, Sigid Kirana Lintang Bhima<sup>2</sup>

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Dekstrometorfan merupakan obat antitusif derivat opioid yang dapat diperoleh dan digunakan secara bebas sehingga resiko penyalahgunaan obat ini cukup tinggi. Beberapa sumber menyebutkan penggunaan dekstrometorfan dosis tinggi dapat menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi otak tikus *wistar*.

**Metode:** Penelitian menggunakan rancangan *post test only control group design*. Jumlah sampel 24 ekor tikus *wistar* yang dibagi menjadi 4 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor. K adalah kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan. P1 diberi dekstrometorfan per oral  $\frac{1}{2}$  x dosis letal, P2 diberi dekstrometorfan per oral dosis letal, dan P3 diberi dekstrometorfan per oral 2 x dosis letal. Tikus *wistar* yang mati diambil otaknya sedangkan pada hari ke-7, tikus *wistar* yang belum mati didekapitasi, kemudian dibuat preparat jaringan otak. Data yang diamati adalah jumlah kerusakan sel otak tikus *wistar*.

**Hasil:** Rerata jumlah kerusakan sel neuron otak pada kelompok K=4,67, P1=38,17, P2=134,83, dan P3=201,00. Penilaian meliputi nekrosis sel. Pada uji *One Way Anova* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Dilanjutkan uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3, P2-P3 ( $P<0,05$ )

**Simpulan:** Terdapat pengaruh pemberian dekstrometorfan terhadap gambaran histopatologi otak tikus *wistar*. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi otak antar kelompok kontrol dengan perlakuan, serta antar perlakuan.

**Kata kunci:** dekstrometorfan, gambaran histopatologi otak

<sup>1</sup> Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup> Staf pengajar Bagian IKF FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

# THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSE DEXTROMETORPHAN TO THE HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S BRAIN

Aditya Tjandra<sup>1</sup>, Sigid Kirana Lintang Bhima<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Background** : Dextromethorphan is an opioid-derived antitussive drug that can be obtained and used freely so the risk of abuse is quite high. Some source mention the usage of dextromethorphan in high dose could cause central nervous system disorders. This study/research aims to investigate the effect of multilevel per oral dose of dextromethorphan on histopathology image of wistar rat brain.

**Method** : This research/study use post test only group design. The number of sample is 24 wistar rats which then divided into 4 groups. Each groups consist of 6 rats. K is control group that is not given any kind of treatment at all. P1 is given dextromethorphan per oral  $\frac{1}{2}$  x lethal dose, P2 is given per oral lethal dose, and P3 is given per oral 2 x lethal dose. The brain of a dead wistar rat is taken while on the seventh day, alive wistar rat is decapitated, than brain tissue specimen is made. Data that will be observe is the amount of damage of the wistar rat brain cell.

**Result** : The average number of the damaged brain neuron cell in group K = 4, 67, P1 = 38,17, P2 = 134,83, and P3 = 201,00. The estimation include cell necrosis. There is a significant different ( $p=0,000$ ) found out in One Way Anova test. Which then continued to Post Hoc test whereas there is significant different in K – P1, K – P2, K – P3, P1 – P2, P1 – P3, P2 – P3 ( $P<0,05$ ).

**Conclusion** : There is an effect by giving dextromethorphan to histopathology image of wistar rat brain. There is a different image of histopathology brain between control group and treatment group, also between each treatment group.

Keyword : DMP, histopathology image of brain

<sup>1</sup> Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2</sup> Lecturer of Department of forensic, Medical Faculty Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Pada tahun 1958, setelah dilakukan penelitian, FDA (Food and Drug Association) US menyetujui penggunaan dekstrometorfan untuk mengatasi batuk. Pada awal tahun 1975, penyalahgunaan dekstrometorfan meningkat, berujung pada pemberhentian dekstrometorfan dari peredaran. Beberapa tahun kemudian, dekstrometorfan kembali dipasarkan.<sup>1,4</sup>

Dekstrometorfan merupakan obat antitusive yang banyak ditemukan dalam obat batuk, selain itu berfungsi untuk expectorant. Dekstrometorfan termasuk obat derivat opioid, analgesik opioid, yang dapat diperoleh secara bebas, tanpa menggunakan resep dokter. Dekstrometorfan yang memiliki nama ilmiah 3-methoxy-17-methyl-N-morphinan hydrobromide monohydrate. Dekstrometorfan banyak dijual dalam bentuk sediaan sirup, kapsul, tablet, dan lozenge.<sup>1,2,3</sup>

Penggunaan dekstrometorfan berlebihan berpotensi menimbulkan kerusakan otak. Efek samping dekstrometorfan antara lain euphoria, disorientasi, paranoia, dan halusinasi. Selain efek di atas, dapat pula menyebabkan depresi napas dengan menghambat mekanisme pernapasan batang otak.<sup>4,6,7</sup> Namun sampai saat ini belum ada data tentang gambaran histopatologi yang terjadi pada otak apabila dekstrometorfan digunakan secara berlebihan.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan hal-hal tersebut maka peneliti merasa terdorong untuk mengetahui lebih jauh mengenai tingkat kerusakan otak akibat dekstrometorfan dengan melihat gambaran histopatologi otak. Namun mengingat penelitian terhadap dekstrometorfan tidak dapat dilakukan pada manusia, maka penelitian ini

dilakukan pada hewan percobaan yaitu tikus *wistar*. Dalam hal ini penulis mencoba untuk melakukan penelitian mengenai kerusakan otak pada hewan percobaan yang diberi dekstrometorfan dosis beritingkat yaitu setengah kali dosis letal, dosis letal, dan dua kali dosis letal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi otak tikus *wistar*.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya sehubungan dengan gambaran histopatologi otak pada kasus keracunan dekstrometorfan.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan ruang lingkup ilmu meliputi bidang Forensik, Farmakologi, dan Patologi Anatomi yang dilaksanakan pada bulan Maret 2010 selama 2 minggu di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang dan laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan ruang lingkup ilmu meliputi bidang Forensik, Farmakologi, dan Patologi Anatomi yang dilaksanakan pada bulan Maret 2010 selama 2 minggu di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika

dan Ilmu Pengetahuan Alam (F-MIPA) Universitas Negeri Semarang dan laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral. Sementara variabel tergantungnya adalah gambaran histopatologis otak tikus Wistar.

Populasi adalah tikus Wistar jantan, umur 3-4 bulan, berat badan 150 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomis, yang diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES).

Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria Federer dimana setiap kelompok terdiri atas minimal 6 sampel, sehingga dibutuhkan 24 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi dalam 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling*.

Sampel dibagi dalam 4 kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol (K) tidak diberi dekstrometorfan, perlakuan 1 (P1) diberi dekstrometorfan per oral dengan dosis 0,175 mg/gBB, perlakuan 2 (P2) diberi dekstrometorfan per oral dengan dosis 0,35 mg/gBB, dan perlakuan 3 (P3) diberi dekstrometorfan per oral dengan dosis 0,7 mg/gBB.

Sebelum dilakukan penelitian, 24 ekor tikus Wistar diadaptasi dengan cara dikandangkan secara individual dan diberi ransum pakan standar dan minum selama 1 minggu secara *ad libitum*, 24 ekor tikus Wistar tersebut lalu dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar yang ditentukan secara acak.

Dekstrometorfan diberikan per oral dengan menggunakan sonde. Setelah perlakuan, tikus Wistar dimatikan dengan cara dikapitasi setelah sebelumnya dilakukan anestesi dengan eter, kemudian organ otak diambil. Organ otak kemudian diolah mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan HE.

Dari setiap tikus Wistar dibuat preparat otak dan dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan histologi dari organ otak berupa sel-sel yang nekrosis. Kemudian data pemeriksaan dicatat dalam formulir untuk dianalisa.

Data yang didapatkan diolah secara analitik dengan menggunakan program SPSS 18.0 dan dilihat distribusi datanya dengan uji normalitas *Shapiro Wilk*. Apabila distribusi datanya normal, maka akan dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*, kemudian dilanjutkan dengan analisis *post hoc* bila  $p < 0,05$ . Apabila distribusi datanya tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann Whitney* bila  $p < 0,05$ .<sup>8</sup>

## **HASIL**

Penelitian ini menggunakan jumlah sampel sebanyak 24 ekor tikus Wistar yang terbagi ke dalam 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Tiap-tiap kelompok terdiri dari 6 tikus Wistar dan tidak ada tikus yang dieksklusi selama penelitian berlangsung.

Pada hari pertama pemberian dekstrometorfan, pada kelompok P2 terdapat 3 ekor tikus mati dan pada kelompok P3 semua tikus mati. Sampai dengan hari

ke-7 pada kelompok kontrol dan P1 tidak didapatkan tikus yang mati, sedangkan pada kelompok P2 sisa 3 ekor tikus tetap bertahan hidup, sehingga semua tikus yang masih bertahan hidup pada hari ke-7 didekapitasi untuk diambil organ otak.. Kemudian dibuat sediaan preparat histopatologi dan dilakukan pengamatan serta perhitungan jumlah sel otak yang mengalami kerusakan dengan menggunakan mikroskop.

Tabel 1. Mean dan Standar Deviasi (SD) tiap kelompok perlakuan

Kelompok	Mean $\pm$ SD	Maksimum	Minimum
K	4,67 $\pm$ 2,16	8,00	2,00
P1	38,17 $\pm$ 5,03	43,00	29,00
P2	134,83 $\pm$ 5,91	142,00	127,00
P3	201 $\pm$ 5,21	210,00	196,00

Pada tabel 1, rerata tertinggi terdapat pada kelompok P3 (201,00) dan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol (4,67), dimana terjadi peningkatan rerata jumlah sel otak yang rusak dari kelompok kontrol samapai kelompok P3.

Data jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan didapatkan bahwa distribusi data normal ( $p>0,05$ ). Selanjutnya dilakukan analisis dengan uji *One Way ANOVA*, dan didapatkan normal ( $p>0,05$ ) sehingga hasil uji ANOVA bernilai valid.

Uji *One Way ANOVA* pada nilai jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ). Hal ini menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan jumlah sel otak besar yang mengalami nekrosis yang bermakna pada 2 kelompok. Tabel 2 menampilkan hasil uji *Post Hoc* yang



menggambarkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, P1-P3, P2-P3.

Kelompok	K	P1	P2
P1	0,000*		
P2	0,000*	0,000*	
P3	0,000*	0,000*	0,000

## PEMBAHASAN

Dekstrometorfan merupakan obat antitusive yang banyak ditemukan dalam obat batuk. Dekstrometorfan memiliki potensi penyalahgunaan yang besar di masyarakat. Berdasarkan CPCS, pada tahun 1999-2004, terjadi peningkatan hampir 10 kali lipat kasus penyalahgunaan. Dekstrometorfan berpotensi menimbulkan kerusakan otak, mengingat efek-efek yang diakibatkannya,

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, terjadi peningkatan jumlah sel otak yang mengalami nekrosis. Hal ini membuktikan bahwa pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat secara per oral pada tikus *wistar* mengakibatkan timbulnya perubahan struktur histopatologi otak, apalagi untuk kasus penyalahgunaan.

Pada tabel 1 menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel yang nekrosis antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1,2, dan 3 serta antara kelompok perlakuan itu sendiri. Hal ini membuktikan bahwa pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat peroral mempengaruhi besarnya cedera sel otak besar, dimana semakin meningkatnya dosis, jumlah sel yang mengalami kerusakan semakin meningkat.

Pada dasarnya, dekstrometorfan apabila digunakan secara tepat dan sesuai aturan, jarang menimbulkan efek samping yang berarti. Secara kimia, DMP (*D-3-methoxy-N-methyl-morphinan*) adalah suatu dekstro isomer dari levomethorphan, suatu derivat morfin semisintetik. Walaupun strukturnya mirip narkotik, dekstrometorfan tidak beraksi pada reseptor opiat sub tipe *mu* (seperti halnya morfin atau heroin), tetapi ia beraksi pada reseptor opiat sub tipe *sigma*, sehingga efek ketergantungannya relatif kecil. Pada dosis besar, efek farmakologi dekstrometorfan menyerupai PCP atau ketamin yang merupakan antagonis reseptor NMDA. Dekstrometorfan sering disalahgunakan karena pada dosis besar dapat menyebabkan efek euforia, halusinasi penglihatan maupun pendengaran. Intoksikasi atau overdosis dekstrometorfan dapat menyebabkan hiper-eksitabilitas, kelelahan, berkeringat, bicara kacau, hipertensi, nystagmus, serta dapat menyebabkan depresi sistem pernapasan. Jika digunakan bersama dengan alkohol, efeknya bisa menjadi lebih berbahaya yang dapat menyebabkan kematian.

Dalam kasus overdosis, banyak manifestasinya yang mempengaruhi otak besar. Dilihat dari akibat-akibat ditimbulkan, depresi sistem pernapasan merupakan akibat yang paling fatal. Ini dikarenakan otak dapat mengalami kondisi hipoksia.

Akibat dari hipoksia, terjadinya perubahan pada sistem syaraf pusat. Hipoksia akut akan menyebabkan gangguan judgement, inkoordinasi motorik dan gambaran klinis yang mempunyai gambaran sama pada alkoholisme akut. Kalau keadaan hipoksia berlangsung lama mengakibatkan gejala keletihan, pusing,

apatis, gangguan daya konsentrasi, kelambatan waktu reaksi dan penurunan kapasitas kerja. Begitu hipoksia bertambah parah pusat batang otak akan terkena, dan kematian biasanya disebabkan oleh gagal pernapasan.

## **SIMPULAN**

Terdapat pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi otak tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, dan antara setiap kelompok perlakuan. Gambaran histopatologi yang terjadi pada otak berupa sel otak besar yang nekrosis

## **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh dari pemberian dekstrometorfan terhadap gambaran histopatologi otak dengan pemberian dekstrometorfan dalam jangka waktu yang lama(kronis).

Mengetahui dekstrometorfan sering disalahgunakan dan dampak-dampak yang ditimbulkannya, maka sebaiknya dekstrometorfan tidak dijadikan obat bebas.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.

2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. Dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF, dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini.
4. Dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD yang telah memberikan penjelasan mengenai dosis letal untuk penelitian.
5. Dr. Bambang Endro Putranto, Sp.PA(K) yang telah membantu dalam pembacaan preparat untuk melihat gambaran histopatologi otak tikus Wistar.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [updated 2010 Jan 28; cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Dextromethorphan>.
2. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [updated 2006 Jul 22; cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.goldbamboo.com/topic-t4943-a1-6Dextromethorphan.html>.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat. Informasi Obat: Dekstrometorfan [homepage on the Internet]. c2006 [cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.diskes.jabarprov.go.id/index.php?>

[mod=pubInformasiObat&idMenuKiri=45&idSelected=1&idObat=36&page=2.](http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp)

4. Dextromethorphan (DXM). No Date [updated 2005 May 2; cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp>
5. Terry YC. Dextromethorphan Abuse [homepage on the Internet]. c2008 [cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2008/2008-11/2008-11-8747>
6. Jody KB, Uerica KW, Jenny WH, Merilib B, Conan MD, Ilene BA. Dextromethorphan Abuse in Adolescence. Arch Pediatr Adolesc Med [serial online]. 2006 [cited 2009 Dec 7];160:6. Available from: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/160/12/1217>
7. Margarey J. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [updated 1996 Aug; cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim179.htm>
8. Dahlan MS. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. 4th ed. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2009. p. 83-10