



**PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON DOSIS
BERTINGKAT PER ORAL 30 HARI TERHADAP KERUSAKAN
SEL HEPAR TIKUS WISTAR**

*EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY
ADMINISTRED TO THE WISTAR RATS LIVER CELL DAMAGE*

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**INDRA SATIAVANI
G2A006081**

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

PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON DOSIS BERTINGKAT PER ORAL 30 HARI TERHADAP KERUSAKAN SEL HEPAR TIKUS WISTAR

Indra satiavani¹, Ahmad Ismail²

ABSTRAK

Latar Belakang : Deksametason merupakan glukokortikoid sintetik yang banyak digunakan masyarakat, tetapi penggunaan dalam dosis besar dalam jangka waktu yang panjang dapat berpengaruh terhadap hepar. Hepar merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lain dimetabolisme, namun belum ada penelitian yang mengkaji secara khusus pengaruh deksametason terhadap gambaran histologi organ hepar. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa tingkat kerusakan sel hepar pada kelompok yang diberi deksametason lebih besar dibanding kelompok kontrol, membuktikan bahwa pemberian deksametason dengan dosis lebih tinggi mengakibatkan tingkat kerusakan sel hepar yang lebih besar serta membuktikan bahwa terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap tingkat kerusakan sel hepar.

Metode : Rancangan penelitiannya adalah eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 20 ekor tikus wistar jantan, dibagi dalam 4 kelompok secara acak, yaitu Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1 diberi deksametason per oral dengan sonde 0,018 mg/hari, Kelompok P2 diberi 0,731 mg/hari, kelompok P3 diberi 1,444 mg/hari. Setelah 30 hari tikus Wistar kemudian diterminasi dan bagian hepar diambil untuk dibuat preparat. Sediaan kemudian dibaca di bawah mikroskop. Sasaran yang dibaca adalah tingkat kerusakan sel hepar pada lima lapangan pandang dengan menggunakan kriteria Manja Roenigk.

Hasil : Nilai rerata skor kerusakan sel hepar tertinggi pada kelompok P3. Skor yang dinilai meliputi kerusakan berupa degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik dan nekrosis. Uji *Anova* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,0001$). Uji Post Hoc didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1($p=0,0001$), K-P2($p=0,0001$), K-P3($p=0,0001$), P1-P3($p=0,0001$), dan P2-P3($p=0,0001$) dan pada P1-P2 ($p=0,0001$)

Kesimpulan : Perbedaan tingkat kerusakan sel hepar pada kelompok yang diberi deksametason dibanding kelompok kontrol. Perbedaan tingkat kerusakan sel hepar juga terjadi diantara kelompok perlakuan, dimana tingkat kerusakan sel hepar kelompok perlakuan P3 lebih besar dari kelompok P2 dan kelompok P2 lebih besar dari kelompok P1. Pada kelompok P3 didapatkan rerata kerusakan nekrosis sel hepar, kelompok P2 berupa degenerasi hidropik, kelompok P1 berupa degenerasi parenkimatosia. Hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara peningkatan dosis deksametason terhadap tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar.

Kata Kunci : *Deksametason, Kerusakan sel hepar*

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas diponegoro Semarang

²Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY ADMINISTRED 30 DAYS TO THE WISTAR RATS LIVER CELL DAMAGE

ABSTRACT

Background: Synthetic glucocorticoid dexamethasone is used widely in the community, but the use of large doses in the long term can affect the liver. The liver is a place where drugs and other toxic substances are metabolized, however the absence of studies specifically examine the effect of dexamethasone on liver histology image. The prove the effect of giving rise per oral dose of dexamethasone 30 days on Wistar rat liver histologic picture.

Method: Experimental research design is the post test only control group design. The sample of 20 male wistar rats were divided into four groups randomly, K is the control group, were given only distilled water. P1 group were given dexamethasone orally with sonde 0.018 mg / day, Group P2 given 0.73 mg / day, the P3 group was given 1.44 mg / day. After 30 days mice were then terminated and the liver was taken to make preparations. Preparations then read under a microscope. Target that is read is the change in histological structure of liver cells in five fields of view by using the Roenigk score Spoiled integrity.

Result: The highest liver histological score was in P3 group. The score evaluated parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Anova test showed significant difference ($p=0,0001$). The Post Hoc test showed significant difference in K-P1($p=0,0001$), K-P2($p=0,0001$), K-P3($p=0,0001$), P1-P3($p=0,0001$), and P2-P3($p=0,0001$), and at P1-P2($p=0,0001$).

Conclusion: Differences in the level of liver cell damage in the group given dexamethasone than in control group. Differences in the level of liver cell damage also occurred between the treatment group, where the level of liver cell damage P3 greater than P2 groups and group P2 greater than P1 group. At P3 group found that mean liver damage cell necrosis, hydropic degeneration group P2 form of degeneration parenkimatosa P1 group. This shows there is a relationship between increasing doses of dexamethasone on the level of damage to liver cells of Wistar rats.

Keywords :Dexamethasone, liver cell damage

PENDAHULUAN

Kortikosteroid mulai di kenal di dunia kedokteran sekitar tahun 1950, preparat ini terus berkembang sehingga saat ini kortikosteroid bukan merupakan obat baru lagi bagi masyarakat.¹ Dalam klinik umumnya kortikosteroid dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu glukokortikosteroid dan minerlokortikoid.² Salah satu obat golongan preparat ini adalah deksametason.

Deksametason merupakan salah satu obat golongan kortikosteroid sintetik long acting yang tersedia dalam bentuk oral.³ Deksametason (16 alpha methyl,9 alpha fluoro-prednisolon) adalah suatu glukokortikoid sintetik yang dihasilkan dengan penggantian gugus methyl pada karbon 16 dalam posisi alpha.⁴ Deksametason mempunyai waktu paruh lebih dari 36-72 jam, serta mempunyai potensi anti inflamasi yang sangat kuat⁶.

Hepar yang merupakan salah satu organ vital mempunyai peranan yang penting dalam metabolisme melalui sifat beberapa sistem enzim yang terlibat dalam transformasi biokimia seperti efek lintas pertama aliran darah dari keseluruhan saluran makanan yang sebenarnya melewati hepar melalui sistem portal. Hal ini dapat berdampak pada fungsional dan struktur anatomis hepar. Peran penting dalam kerusakan hepar yang disebabkan oleh obat terdapat pada fungsi hepar dalam klirens dan biotransformasi obat-obat yang

dimetabolisme.⁹ Peningkatan asam lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid, selain itu Lipogenesis dan peningkatan produksi glukosa dalam hepar diikuti terjadinya katabolisme protein.⁶ Lipogenesis yang berlebihan menyebabkan sintesis apoprotein terhambat sehingga terjadi disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein yang berakibat pada kegagalan produksi ATP. Tanpa ATP sel tidak mampu melaksanakan fungsi vitalnya yang mengakibatkan kegagalan pompa membran sel, sehingga Na^+ dan air intraseluler bertambah dan kadar K^+ berkurang. Hal ini menyebabkan denaturasi protein sel dan penurunan pH intrasel, sehingga keadaan asam ini menyebabkan kromatin telipat atau menggumpal yang merupakan salah satu perubahan inti tipikal yang disebut piknosis.²²

Penelitian oleh Olefsky JM menunjukkan bahwa pada tikus yang di isolasi dan diberi konsentrasi penyesuaian deksametason terapeutik pada manusia terjadi penurunan oksidasi glukosa sebesar 30-40% ketika tidak ada insulin dan level insulin menurun (kurang dari 25 $\mu\text{u}/\text{ML}$). Hal ini di uji hipotesisnya dengan cara memeriksa transport glukosa yang diberi perlakuan deksametason. Transpor glukosa diperiksa dengan menghitung *Up take 2* deoxy glukosa dan terjadi peningkatan kadar glikogen, serta proses glukoneogenesis di hepar, yang menandakan ada suatu proses metabolisme di hepar.⁸

Belum adanya penelitian yang menjelaskan tentang efek samping deksametason terhadap organ hepar mendorong peneliti untuk membuktikannya. Penggunaan dosis bertingkat pada penelitian ini berguna untuk mendapatkan dosis minimal yang dapat menimbulkan kerusakan sel hepar.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar pada kelompok yang diberi deksametason lebih besar dibanding kelompok kontrol, membuktikan bahwa pemberian deksametason dengan dosis lebih tinggi mengakibatkan tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar yang lebih besar serta membuktikan bahwa terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memberi informasi pada masyarakat, mengetahui apakah pemakaian deksametason menimbulkan efek samping pada hepar serta memberikan masukan informasi pada penelitian yang lebih lanjut mengenai efek penggunaan deksametason dalam beberapa variasi dosis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan *The Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan tikus Wistar jantan sebagai objek penelitian dengan tiga kelompok perlakuan

dan satu kelompok kontrol yang dipilih secara acak (random). Penentuan besar sampel berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor per kelompok sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan 20 ekor tikus Wistar jantan, sehat, berumur 2-3 bulan, berat 200-250 gram dan tidak terdapat kelainan anatomi. Setelah diadaptasi selama satu minggu, sampel dibagi dalam 4 kelompok secara acak, kelompok kontrol (K): diberi makanan dan minuman standart, kelompok perlakuan 1 (P1): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 0,018 mg/hari secara sonde, kelompok perlakuan 2 (P2): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 0,731 mg/hari secara sonde dan kelompok perlakuan 3 (P3): diberi makanan dan minuman standart serta deksametason dengan dosis 1,444 mg/hari secara sonde. Masing-masing kelompok diberi perlakuan selama 30 hari. Setelah perlakuan tikus Wistar diterminasi, selanjutnya heparnya diambil, difiksasi dengan buffer formalin, kemudian dibuat preparat menggunakan metode baku histologi pemeriksaan jaringan dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE). Setiap tikus dibuat satu preparat hepar dan tiap preparat diamati pada 5 lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 100x dan 400x. Pada setiap preparat dihitung nilai rerata kerusakan sel hepar sesuai kategorinya dengan nilai yang ada pada tabel 1. Sasaran yang dibaca adalah tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar.

Tabel 1. Skor gambaran histologis hepar modifikasi Manja Roenigk.

Skor	Integritas gambaran hepar
1	Normal tidak ada perubahan patologis
2	Degenerasi parenkimatososa
3	Degenerasi Hidropik
4	Nekrosis

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan kerusakan sel hepar tikus Wistar. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah deksametason dosis bertingkat, sedangkan variabel tergantungnya adalah kerusakan sel hepar tikus Wistar. Data yang diperoleh dari empat kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 16.0.

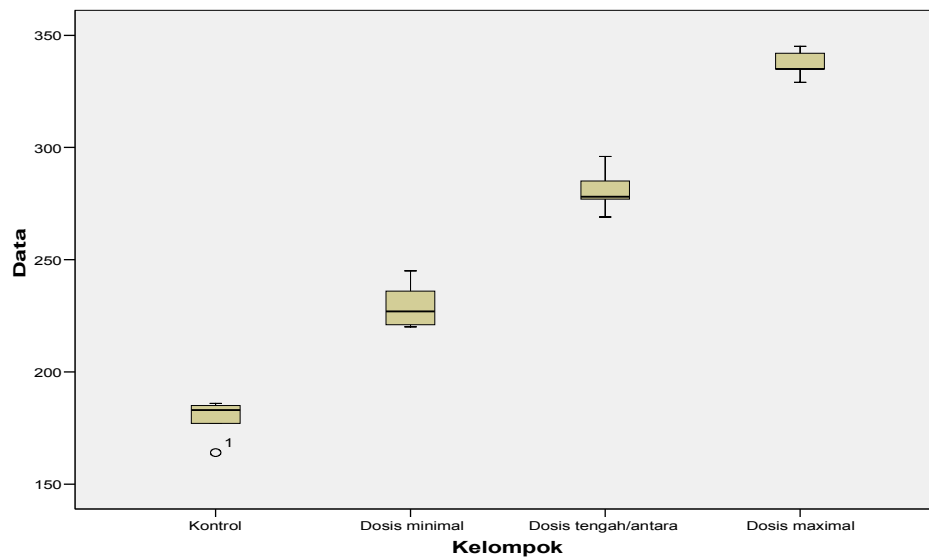
HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini diperoleh data rerata kerusakan sel hepar tikus Wistar pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang ditampilkan pada tabel.

Tabel 2. Rerata nilai kerusakan sel hepar

Kelompok Perlakuan	Mean	SD
Kontrol	179,0	9,083
Perlakuan 1	229,8	10,616
Perlakuan 2	281,0	10,124
Perlakuan 3	337,20	6,340

Tabel 2 menunjukkan rerata kerusakan sel hepar. Rerata kerusakan sel hepar kelompok P3 adalah yang paling besar yaitu $337,20 \pm 6,34$. Rerata kerusakan sel hepar kelompok P2 yaitu $281,0 \pm 10,12$ sedangkan rerata kerusakan sel hepar P1 yaitu $229,8 \pm 10,61$. Dari data tersebut dapat diketahui jika pada kelompok perlakuan 3 rerata didapatkan terjadinya nekrosis, kelompok perlakuan 2 berupa degenerasi hidropik dan kelompok perlakuan 1 berupa degenerasi parenkimatosa.



Gambar 1. Gambar box-plot skor kerusakan sel hepar tikus Wistar kelompok K, P1, P2 dan P3

Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan Saphiro-Wilk didapatkan distribusi data yang normal, kemudian dilanjutkan uji parametrik One-Way Anova. Pada uji tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang

bermakna pada rerata tingkat kerusakan sel hepar pada empat kelompok yang diuji ($p=0,0001$), sehingga dapat dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

	K	P1	P2	P3
K	-	0,0001*	0,0001*	0,0001*
P1	0,0001*	-	0,0001*	0,0001*
P2	0,0001*	0,0001*	-	0,0001
P3	0,0001*	0,0001*	0,0001*	-

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

Dari tabel tersebut dapat diketahui jika terdapat perbedaan bermakna derajat kerusakan sel hepar antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ($p=0,0001$), kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,0001$) serta kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,0001$). Perbedaan bermakna juga terdapat pada setiap kelompok perlakuan, yaitu kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ($p=0,0001$), perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ($p=0,0001$) serta perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ($p=0,0001$).

Tabel 4. Uji Korelasi Pearson

Kelompok	Kelompok 1	Hepar 0,0001
Hepar	0,0001	0,990 1
	0,990	

Uji korelasi Pearson didapatkan nilai korelasi sebesar 0,990 yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat. Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara pemberian deksametason dosis bertingkat dengan peningkatan kerusakan sel hepar.

PEMBAHASAN

Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa pada pemberian deksametason per oral selama 30 hari didapatkan kerusakan sel hepar pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 0,018 mg, 0,731 mg, dan 1,44 mg. Kerusakan yang terjadi meliputi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Perubahan gambaran sel hepar tersebut disebabkan karena peningkatan kadar glukosa darah sehingga merangsang penlepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa ke dalam sel otot, serta dapat juga merangsang lipase yang sensitif dan menyebabkan lipolisis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, lipogenesis, peningkatan penglepasan asam lemak dan gliserol ke dalam darah.² Peningkatan asam lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid, selain itu peningkatan produksi glukosa dalam hepar diikuti terjadinya katabolisme protein.⁶ Lipogenesis yang berlebihan menyebabkan sintesis apoprotein terhambat sehingga terjadi disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein yang berakibat pada kegagalan produksi ATP. Tanpa ATP sel tidak mampu melaksanakan fungsi vitalnya yang mengakibatkan kegagalan pompa membran sel, sehingga Na^+ dan air intraseluler bertambah dan kadar K^+ berkurang. Hal ini menyebabkan denaturasi protein sel dan penurunan pH intrasel, sehingga keadaan asam ini menyebabkan kromatin telipat atau menggumpal yang merupakan salah satu perubahan inti tipikal yang disebut piknosis.²²

Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kelompok P2 memiliki tingkat kerusakan lebih berat dibanding dengan kelompok P1 namun lebih ringan daripada P3. Kelompok P1 memiliki tingkat kerusakan paling ringan dibanding kelompok

P2 dan P3. Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok P1, P2, P3 menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal tersebut menunjukkan jika deksametason diberikan pada dosis minimum pun akan memberikan efek pada sel hepar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi deksametason.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara P1 dengan P2, P1 dengan P3 serta P2 dengan P3. Hal ini menunjukkan bahwa pada P1, yaitu pemberian deksametason dengan dosis 0,018 mg akan menunjukkan perbedaan gambaran tingkat kerusakan sel hepar dengan kelompok perlakuan dosis 0,731 mg dan 1,444mg. Terdapatnya perbedaan gambaran kerusakan sel hepar antar kelompok perlakuan tersebut menunjukkan bahwa terjadi hubungan antara pemberian dosis secara bertingkat dengan gambaran kerusakan hepar pada dosis paparan. Efek kortikosteroid kebanyakan berhubungan dengan besarnya dosis, makin besar dosis terapi makin besar efek yang didapat.

SIMPULAN

Setelah pemberian deksametason per oral dosis bertingkat selama 30 hari, didapatkan perbedaan tingkat kerusakan sel hepar pada kelompok yang diberi deksametason dibanding kelompok kontrol. Perbedaan tingkat kerusakan sel hepar juga terjadi diantara kelompok perlakuan, dimana tingkat

kerusakan sel hepar kelompok perlakuan P3 lebih besar dari kelompok perlakuan P2 dan tingkat kerusakan sel hepar kelompok perlakuan P2 lebih besar dari kelompok perlakuan P1. Pada kelompok perlakuan P3 didapatkan rerata kerusakan sel hepar berupa nekrosis, kelompok perlakuan P2 degenerasi hidropik serta kelompok perlakuan P1 berupa degenerasi parenkimatosal. Hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap tingkat kerusakan sel hepar.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dosis minimal yang dapat menimbulkan kerusakan sel hepar. Pada penelitian lebih lanjut, dosis perlakuan satu dapat dikurangi agar mendapat gambaran dosis perlakuan minimal yang dapat menimbulkan efek pada hepar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah atas rahmat-Nya. Rasa terima kasih ditujukan penulis kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih penulis tujukan kepada dr. Ahmad Ismail M.Si.Med selaku dosen pembimbing, dr Udadi Sadhana, Mkes, SpPA selaku ketua penguji proposal karya tulis ilmiah, dr Trilaksana Nugroho, Mkes, SpM selaku penguji proposal karya tulis ilmiah,

Dra Endang Sri Sunarsih, Apt, Mkes selaku ketua penguji laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah, Prof Dr dr Tjahjono SpPA(K), FIAC selaku penguji laporan akhir hasil penelitian karya tulis ilmiah dan dr Kasno SpPA (K) selaku konsultan dalam pembacaan prepat. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada staf dan karyawan bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kortikosteroid.[cited 2009 Sept 30] Available from URL: HYPERLINK <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/03Kortikosteroid013.pdf/03Kortikosteroid013.html>.
2. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan terapi. Ed 5. Jakarta: Gaya Baru ; 2007.
3. Katzung GB. Farmakologi dasar dan klinik; penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Ed 8. Jakarta: Salemba Medika; 2002.
4. Pemakaian steroid post- tonsillectomia.[cited 2009 Sept 30] Available from URL:HYPERLINK<http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/10PemakaianSteroid004.pdf>.
5. Smith and Reynard. Text book of pharmacology. Amerika: WB sanders company 1992.
6. Olefsky JM. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. J Clin Invest. 1975;56.
7. Grendell JH,McQuaid KR,Friedman SL,editors.Current diagnosis and treatment in gastroenterology.Conncticut: Appleton and lang;1996.
8. Sarjadi. .Patologi Umum. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2003.