



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

*THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSES DEXTROMETHORPHAN TO
THE HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S LIVER*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

**NINA BONAULI
G2A 006 122**

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

THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSES DEXTROMETHORPHAN TO THE HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S LIVER

ABSTRACT

Background: *Dextromethorphan is an opioid antitussive that can be obtained and used freely thus increased the risk of abuse and poisoning. The use of high doses of dextromethorphan can cause destruction in the central nervous system and the destruction to other organs, liver is one of them. This experiment's objective is to observe the effect of per oral gradual doses dextromethorphan to the histopatology image of Wistar rat's liver.*

Methods: *This laboratory experimental study with post test only control group design used 24 Wistars which divided randomly into 4 groups. Each group consists of 6 Wistars. Control group (K) given no intervention. P1 group given dextromethorphan per oral 0,175 mg/gBW, P2 group given 0,35 mg/gBW, and P3 group given 0,7mg/gBW. Wistar rat's that died were taken the liver while not dead until 7 days were decapitated and then samples of liver tissue were made. Data measured were the grade of hepatocytes destruction to assess the histopatology image of Wistar rat's liver.*

Result: *The highest liver histopathological score was in P2. The score evaluated parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Anova test showed significant difference ($p=0,000$). Continued with Post Hoc test that showed significant difference in K-P1($p=0,027$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), P1-P2($p=0,000$), and P1-P3($p=0,003$). There was no significant difference in P2-P3($p=0,299$).*

Conclusion: *There was effects of dextromethorphan 0,175 mg/gBW, 0,35 mg/gBW, and 0,7 mg/gBW to the histopatology image of Wistar rat's liver in which happened parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. There was a significant difference of histopatology image of Wistar rat's liver between control group with treatment group, P1 with P2, P1 with P3. There was no significant difference of histopatology image of Wistar rat's liver between P2 with P3.*

Keywords: *dextromethorphan, liver's histopatology image*

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

Nina Bonauli¹, Sigid Kirana Lintang Bhima²

ABSTRAK

Latar belakang: Dekstrometorfan merupakan antitusif opioid yang dapat diperoleh dan digunakan secara bebas sehingga meningkatkan resiko terjadinya penyalahgunaan dan keracunan. Penggunaan dekstrometorfan dosis tinggi dapat menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat yang mematikan serta gangguan pada organ lainnya, salah satunya hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design* ini menggunakan sampel 24 ekor tikus Wistar yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar. Kelompok kontrol (K) tidak diberi perlakuan. Kelompok P1 diberi dekstrometorfan per oral 0,175 mg/gBB, kelompok P2 diberi 0,35 mg/gBB, dan kelompok P3 diberi 0,7mg/gBB. Tikus Wistar yang mati diambil heparnya sedangkan yang belum mati sampai hari ke-7 didekapitasi lalu dibuat preparat jaringan hepar. Data yang diambil berupa tingkat kerusakan hepatosit untuk menilai gambaran histopatologi hepar tikus Wistar.

Hasil: Rerata skor histopatologi hepar tertinggi pada P2. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Uji *Anova* didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Dilanjutkan uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1($p=0,027$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), P1-P2($p=0,000$), dan P1-P3($p=0,003$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada P2-P3($p=0,299$).

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian dekstrometorfan 0,175 mg/gBB, 0,35mg/gBB, dan 0,7 mg/gBB terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar dimana terjadi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada hepatosit. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan, P1 dengan P2, P1 dengan P3. Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna antara P2 dengan P3.

Kata kunci: dekstrometorfan, gambaran histopatologi hepar

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian IKF FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

PENDAHULUAN

Dekstrometorfan adalah salah satu obat batuk supresan (antitusif) yang telah banyak digunakan di dunia sejak tahun 1958 untuk menggantikan penggunaan kodein fosfat dan banyak dijumpai pada sediaan obat batuk dan flu.¹⁻⁴ Nama dagang dekstrometorfan di Indonesia saat ini ada berbagai macam, misalnya Anakonidin, Decolsin, Mixadin, Siladex, Ultragrip, dan lain-lain, serta telah tercatat dalam Informasi Spesialite Obat (ISO) Indonesia volume 42 tahun 2007 ada 77 merk obat yang mengandung dekstrometorfan.^{5, 6} Dekstrometorfan yang memiliki nama kimia *(+)-3-methoxy-17-methyl-(9a,13a,14a)-morphinan* menurut aturan *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) dan struktur kimia $C_{18}H_{25}NO$ ini tersedia dalam beberapa bentuk sediaan, antara lain tablet, kapsul, sirup, dan suspensi dalam bentuk dekstrometorfan hidrobomida.⁶⁻¹⁰ Sifat fisikokimia dekstrometorfan adalah serbuk berbentuk kristal berwarna putih sampai sedikit kekuningan, tidak berbau, larut dalam air maupun etanol, dan tidak larut dalam eter.^{6, 9, 10}

Antitusif opioid ini dapat diperoleh dan digunakan secara bebas bahkan tanpa perlu menggunakan resep dokter seperti yang saat ini terjadi pada beberapa negara berkembang termasuk Indonesia. Peredaran dekstrometorfan yang terlalu bebas ini meningkatkan resiko terjadinya penyalahgunaan dan keracunan dekstrometorfan di dunia.¹¹⁻¹⁵ Hal ini sesuai dengan laporan *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) yang menyatakan bahwa sejak tahun 2000 terjadi peningkatan kasus penyalahgunaan dekstrometorfan, yaitu kasus pada remaja meningkat kurang lebih 100% dari tahun 2000 (1 623 kasus) sampai tahun 2003 (3 271 kasus) dan pada kelompok usia lain meningkat kurang lebih 21% dari tahun 2000 (900 kasus) sampai tahun 2002 (1 139 kasus).^{12, 15}

Penggunaan dekstrometorfan dosis tinggi berpotensi menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat yang mematikan dan juga gangguan pada organ lainnya, salah satunya hepar yang merupakan organ metabolisme dekstrometorfan. Namun, data-data penelitian mengenai efek keracunan akut dekstrometorfan akibat penggunaan secara berlebihan terhadap kerusakan hepar yang dilihat dari gambaran histopatologi

hepar belum ada sampai saat ini.^{2, 4, 10, 16} Penelitian sebelumnya masih terbatas pada efek penyalahgunaan dekstrometorfan terhadap otak terutama sistem saraf pusat, seperti penelitian oleh Jasinski DR tahun 2000 yang berjudul *Abuse Potential of Morphine/Dextromethorphan Combinations*.

Berdasarkan hal-hal tersebut, penulis merasa terdorong untuk melakukan penelitian mengenai gambaran histopatologi hepar tikus Wistar kelompok perlakuan yang diberi dekstrometorfan per oral setengah kali dosis letal, dosis letal, dua kali dosis letal, serta gambaran histopatologi hepar tikus Wistar kelompok kontrol tanpa pemberian dekstrometorfan. Penelitian ini dilakukan tikus Wistar sebagai hewan percobaan karena tidak mungkin dilakukan pada manusia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral ini terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar, mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hepar tikus Wistar yang terjadi antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, serta antar kelompok perlakuan.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk menambah dan melengkapi data toksisitas dekstrometorfan pada organ hepar hewan percobaan, sebagai informasi tambahan penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan gambaran histopatologi hepar pada kasus penyalahgunaan dekstrometorfan, serta informasi tambahan dalam menegakkan diagnosis penyalahgunaan dekstrometorfan terhadap hepar.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design* ini meliputi bidang Forensik, Histologi, Patologi Anatomi, dan Farmakologi. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian Hewan Fakultas M-IPA Jurusan Biologi UNNES dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNDIP selama 2 minggu. Populasi yang diteliti adalah 24 ekor tikus Wistar jantan, keturunan murni, umur 4,5-6 bulan, berat badan \pm 150 gram, tidak terdapat abnormalitas anatomi yang tampak, sehat, tidak sakit ataupun mati selama penelitian, diadaptasikan selama

1 minggu dengan diberi ransum pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Besar sampel 24 ekor tikus Wistar ini ditentukan berdasarkan rumus Federer, yaitu $(n-1) \times (t-1) \geq 15$, dimana n adalah besar sampel dan t adalah besar kelompok sampel (4 kelompok).¹⁷ Sampel dibagi merata dalam 4 kelompok secara acak yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus Wistar. Kelompok kontrol (K) tidak diberi dekstrometorfan, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi 0,175 mg/gBB ($\frac{1}{2}$ x dosis letal) dekstrometorfan, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi 0,35 mg/gBB (dosis letal) dekstrometorfan, kelompok perlakuan 3 (P3) diberi 0,7 mg/gBB (2 x dosis letal) dekstrometorfan. Dosis letal ini sesuai dengan dosis letal untuk tikus Wistar menurut Inchem.

Tikus Wistar diamati mati atau tidak, bila ada yang tidak mati dalam waktu 7 hari setelah perlakuan maka dimatikan dengan cara didekapitasi. Kemudian organ hepar diambil dan diolah mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan HE. Dari setiap tikus Wistar dibuat 1 preparat jaringan hepar. Preparat dibaca di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dalam 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dibawah bimbingan ahli patologi anatomi. Sasaran yang dibaca adalah tingkat kerusakan hepatosit sekitar vena sentralis dengan menggunakan kriteria penilaian derajat perubahan struktur histopatologi hepatosit berdasarkan skoring kriteria *Manja Roenigk* yang dapat dilihat pada tabel 1. Setiap lapangan pandang dihitung 20 hepatosit dan dinilai skor tiap sel. Kemudian dihitung rerata bobot skor tingkat kerusakan hepatosit dari lima lapangan pandang dari masing-masing tikus Wistar.

Tabel 1. Skor penilaian tingkat kerusakan hepatosit kriteria *Manja Roenigk*¹⁸

| Tingkat Kerusakan | Skor |
|--------------------------|------|
| Normal | 1 |
| Degenerasi parenkimatosa | 2 |
| Degenerasi hidropik | 3 |
| Nekrosis | 4 |

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis derajat histopatologi hepar tikus Wistar. Variabel bebas berskala rasio berupa pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral. Variabel tergantung berskala numerik berupa gambaran histopatologi hepar tikus Wistar.

Data yang didapatkan diolah secara analitik dengan menggunakan program SPSS 17.0. Data diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro Wilk*. Data dengan sebaran yang normal dan varians data yang sama dilakukan uji beda menggunakan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* bila $p < 0,05$. Data dengan sebaran yang tidak normal dilakukan uji *Kruskal Wallis*, lalu dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* bila $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

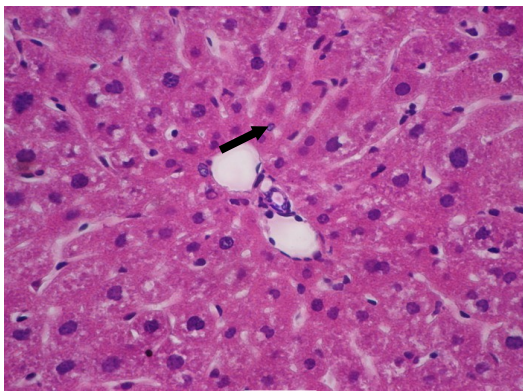
Tidak ada sampel yang dieksklusi selama penelitian. Kelompok P3 mati semua pada hari ke-1, kelompok P2 mati 3 ekor pada hari ke-2 sedangkan 3 ekor lagi tidak mati hingga hari ke-7, kelompok P1 dan kelompok K tidak ada yang mati hingga hari ke-7 sehingga dilakukan dekapitasi pada hari ke-8 dan diambil organ heparnya untuk dibuat preparat histopatologi yang akan diamati di bawah mikroskop cahaya.

Hasil pengamatan mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 1. Rerata skor perubahan struktur histopatologi hepar tikus Wistar yang diperoleh dari pengamatan mikroskopik melalui lima lapangan pandang yang berbeda terhadap seluruh kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel 2.

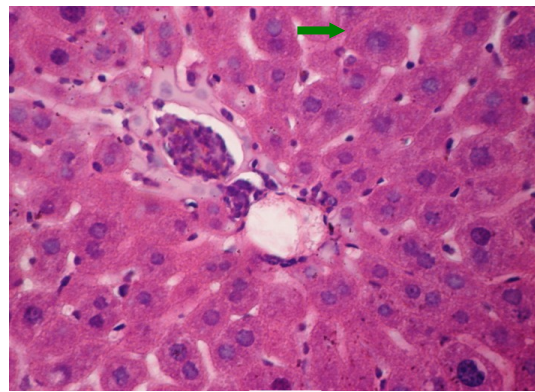
Tabel 2. Mean & standar deviasi skor perubahan gambaran histopatologi hepar

| Kelompok | Mean \pm SD | Maksimum | Minimum |
|----------|-----------------|----------|---------|
| K | 1,99 \pm 0,12 | 2,19 | 1,84 |
| P1 | 2,41 \pm 0,32 | 2,88 | 2,04 |
| P2 | 3,22 \pm 0,17 | 3,45 | 3,02 |
| P3 | 2,97 \pm 0,26 | 3,40 | 2,62 |

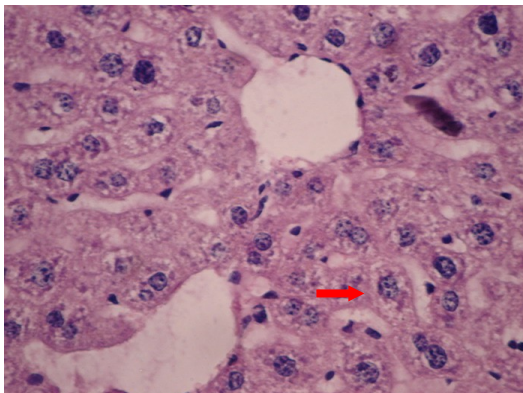
Pada tabel 2 rerata skor perubahan struktur histopatologi hepar tikus Wistar pada kelompok K sampai kelompok P2 semakin meningkat sesuai dengan kenaikan dosis dekstrometorfan yang diberikan, sedangkan rerata skor perubahan struktur histopatologi hepar kelompok P3 lebih rendah daripada kelompok P2 tetapi lebih tinggi dibandingkan kelompok K dan kelompok P1.



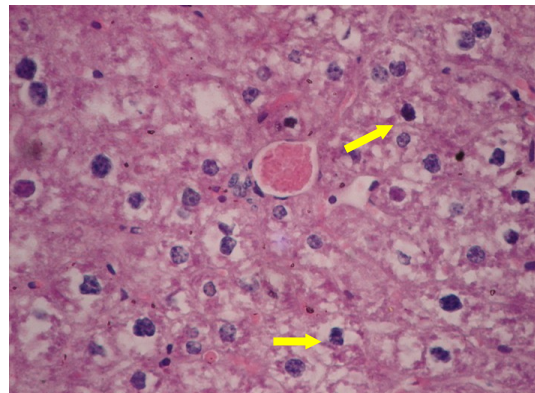
K



P1

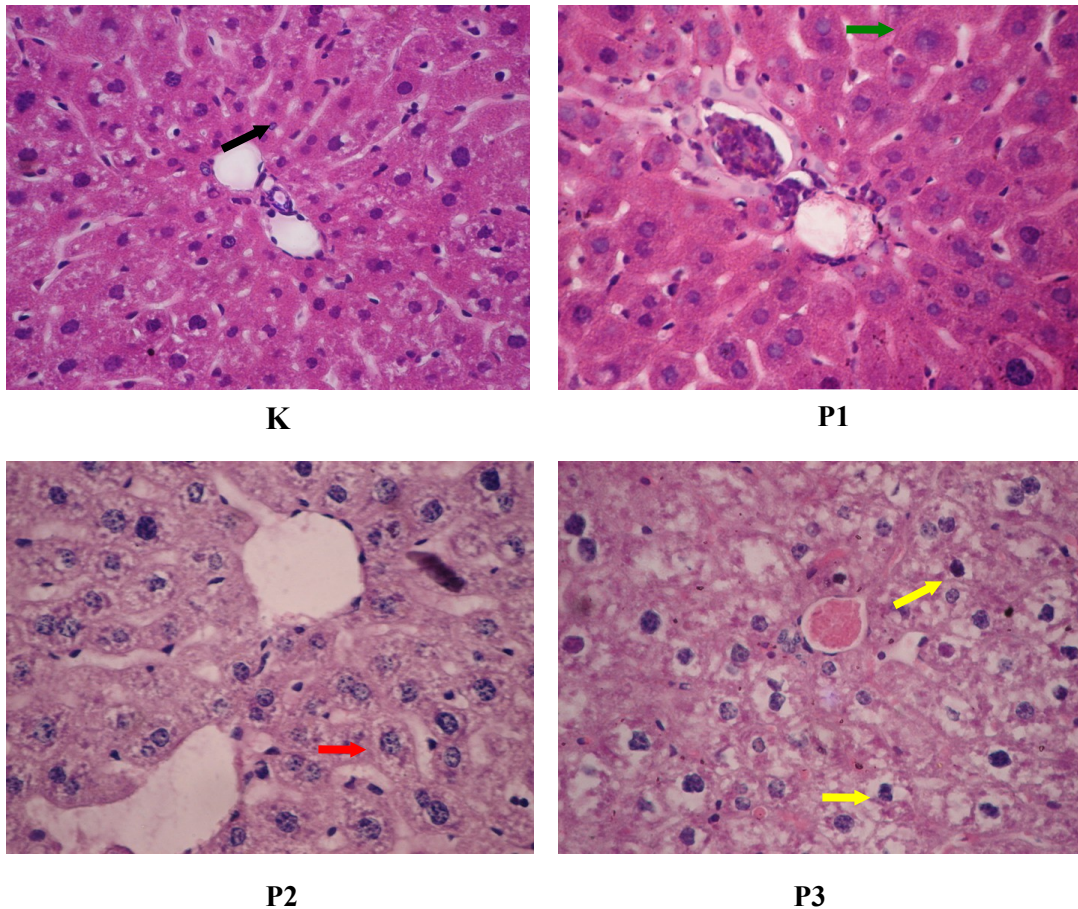


P2



P3

Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus Wistar (400x). (→) : sel hepar normal. (→) : degenerasi parenkimatosa sel hepar. (→) : degenerasi hidropik sel hepar. (→) : nekrosis sel hepar.



Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus Wistar (400x). (→) : sel hepar normal. (→) : degenerasi parenkimatosa sel hepar.
 (→) : degenerasi hidropik sel hepar. (→) : nekrosis sel hepar.

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* rerata skor perubahan struktur histopatologi hepar didapatkan distribusi data normal, serta *test homogeneity of variances* didapatkan varians data yang sama, maka dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,000$ yang berarti paling tidak terdapat perbedaan perubahan struktur histopatologi hepar secara bermakna pada dua kelompok. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai *p* pada uji *Post Hoc* antar kelompok

| Kelompok | K | P1 | P2 |
|----------|--------|--------|-------|
| P1 | 0,027* | | |
| P2 | 0,000* | 0,000* | |
| P3 | 0,000* | 0,003* | 0,299 |

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

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara K yang tidak diberi dekstrometorfan dengan P1 yang diberi dekstrometorfan 0,175 mg/gBB, antara K dengan P2 yang diberi dekstrometorfan 0,35 mg/gBB, dan antara K dengan P3 yang diberi dekstrometorfan 0,7 mg/ggBB. Hasil uji beda antar kelompok perlakuan yang menunjukkan perbedaan bermakna, yaitu antara P1 dengan P2, antara P1 dengan P3. Sedangkan antara P2 dengan P3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Sebagian besar obat, termasuk dekstrometorfan, masuk melalui saluran cerna. Hepar terletak di antara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hepar berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hepar merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh, termasuk dekstrometorfan. Penggunaan dekstrometorfan pada dosis tinggi menyebabkan tertimbunnya dekstrorfan dalam hepar sehingga berpotensi menimbulkan cedera sel hepar.¹⁹ Cedera sel hepar ini berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Nilai skor perubahan struktur histopatologi hepar kelompok K sampai kelompok P2 semakin meningkat sesuai dengan kenaikan dosis dekstrometorfan yang diberikan sedangkan kelompok P3 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P2 tetapi kelompok P3 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K dan kelompok P1. Hal ini tidak sesuai dengan konsep hubungan antara konsentrasi dan respon yaitu. pada rentang dosis tertentu, konsentrasi obat pada reseptor dapat menimbulkan efek

terapi, tetapi dapat juga menimbulkan efek toksik. Semakin tinggi konsentrasi, maka respon yang ditimbulkan semakin besar (respon terapi dan respon toksik).¹¹

Hasil penelitian mikroskopis menunjukkan bahwa jika dekstrometorfan dikonsumsi pada dosis P1 (0,175 mg/gBB), P2 (0,35 mg/gBB), dan P3 (0,7 mg/gBB), maka gambaran histopatologi hepar berbeda bermakna dibandingkan dengan tidak mengkonsumsi dekstrometorfan. Begitu pula hasil penelitian mikroskopis pada tikus Wistar yang mengkonsumsi dekstrometorfan pada dosis P1 (0,175 mg/gBB) memberikan gambaran histopatologi hepar berbeda bermakna dibandingkan dengan yang mengkonsumsi dosis P2 (0,35 mg/gBB) dan dosis P3 (0,7 mg/gBB). Akan tetapi, hasil penelitian mikroskopis pada tikus Wistar yang mengkonsumsi dosis P2 (0,35 mg/gBB) tidak memberikan gambaran histopatologi hepar yang berbeda bermakna dibandingkan dengan yang mengkonsumsi dosis P3 (0,7 mg/gBB). Seharusnya semakin tinggi dosis yang diberikan maka dekstrometorfan yang tertimbun di hepar semakin banyak sehingga terjadi peningkatan gambaran cedera sel hepar.¹⁹ Hal ini kemungkinan besar dapat dikarenakan karena efek utama penggunaan pada dosis tinggi terjadi pada otak (sistem saraf pusat), serta kemungkinan kecil disebabkan oleh faktor peneliti yang tidak cermat saat pemberian label pada preparat histopatologi hepar.

Keterbatasan yang ada dalam penelitian ini adalah sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus Wistar, sehingga terdapat kemungkinan ketika tikus Wistar diambil sebagai sampel telah mengalami kerusakan sebelumnya. Hal ini terlihat pada kelompok kontrol juga ditemukan gambaran degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hepar. Hal ini bisa terjadi juga karena faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress tikus Wistar, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus Wistar. Namun, bias pada pengamatan dapat dihilangkan karena dilakukan *second observer* oleh ahli patologi anatomi.

SIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian dekstrometorfan setengah kali dosis letal, dosis letal, dan dua kali dosis letal terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar yang dinilai dari tingkat kerusakan hepatosit. Perubahan struktur histopatologi hepar yang terlihat berupa hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan didapatkan perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna. Tidak semua antar kelompok perlakuan yang menunjukkan perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna. Antar kelompok perlakuan yang menunjukkan perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna adalah antara kelompok P1 dengan kelompok P2, serta antara kelompok P1 dengan kelompok P3. Sedangkan antara kelompok P2 dengan kelompok P3 tidak menunjukkan perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna.

Selain degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis, terdapat juga respon radang dan perdarahan pada kelompok kontrol dan perlakuan. Respon radang ditunjukkan dengan terdapatnya deposit sel radang berupa limfosit. Perdarahan ditunjukkan dengan terdapatnya eritrosit.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian pembandingan mengenai pengaruh pemberian dekstrometorfan dengan dosis yang sama pada penelitian ini terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian dekstrometorfan terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar dengan dosis yang lebih bervariasi dan jangka waktu yang berbeda. Pemberian label preparat histopatologi hepar tikus Wistar perlu lebih dicermati untuk penelitian selanjutnya. Pemeriksaan terhadap hepar tikus Wistar sebelum dijadikan sampel dan

pemeliharaan tikus Wistar perlu lebih diperhatikan untuk menghindari kerusakan hepar pada kelompok kontrol. Perlu dilakukan regulasi lebih lanjut untuk obat yang mengandung dekstrometorfan agar tidak dijual secara bebas, karena dekstrometorfan memiliki potensi untuk disalahgunakan apabila digunakan secara overdosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala kelancaran dan kemudahan yang diberikan dalam penyusunan artikel karya tulis ilmiah ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua atas dukungan moral dan material yang diberikan dalam penelitian ini, dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF selaku pembimbing karya tulis ilmiah ini atas waktu, bimbingan, dan saran-saran yang telah diberikan, dr. Noor Yazid, Sp.PA selaku konsultan dalam pembacaan preparat hepar, dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD selaku konsultan farmakologi dekstrometorfan,

dr.Bambang Isbandrio, Sp.MK selaku pengelola laboratorium sentral yang telah berkenan meminjamkan laboratorium sentral untuk pembacaan preparat, laboratorium M-IPA Universitas Negeri Semarang jurusan Biologi yang telah membantu dalam penelitian ini, PT Phapros Semarang yang telah memberikan dekstrometorfan murni untuk bahan penelitian ini secara gratis, dan kepada teman-teman satu kelompok penelitian ini, Prasta dan Adit atas bantuan dan kerjasamanya selama penelitian ini dilakukan.

Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan kepada dr. Siti Amarwati, Sp.PA(K) dan dr. Gatot Suharto, SH, Sp.F, M.Kes selaku reviewer laporan ini atas waktu, masukan, dan saran perbaikan yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No date [cited 2009 Nov 12]. Available from: <http://www.chemie.de/lexikon/e/Dextromethorphan/>
2. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No date [updated 2006 Jul 22; cited 2009 Nov 16]. Available from: <http://www.goldbamboo.com/topic-t4943-a1-6Dextromethorphan.html>
3. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No date [cited 2009 Nov 16]. Available from: <http://www.omnipelagos.com/entry?n=dextromethorphan>

4. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No date [updated 2005 May 02; cited 2009 Nov 12]. Available from: <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp>
5. ISFI. ISO indonesia: Informasi spesialite obat. Vol 42. Jakarta: ISFI; 2007. p. 294-329
6. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [cited 2009 Nov 12]. Available from: <http://www.diskes.jabarprov.go.id/index.php?mod=pubInformasiObat&idMenuKiri=45&idSelected=3&idObat=36&page=>
7. Couper FJ, Logan BK. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [cited 2010 Jan 28]. Available from: <http://www.nhtsa.dot.gov/PEOPLE/injury/research/job185drugs/dextromethorphan.htm>
8. Katzung, Bertram. Farmakologi dasar dan klinik. 8th ed. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2002. p. 302-306
9. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. No Date [cited 2009 Nov 12]. Available from: <http://yosefw.wordpress.com/2009/03/19/dekstrometorfandisalahgunakan/>
10. 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>
11. Boyer EW. Dextromethorphan abuse. Pediatric emergency care [serial online]. 2004 [cited 2009 Dec 7]; 4:6. Available from: http://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2004/12000/Dextromethorphan_Abuse.15.aspx
12. National Drug Intelligence Center. Dextromethorphan [homepage on the Internet]. c2004 [cited 2009 Dec 7]. Available from: <http://www.justice.gov/ndic/pubs11/11563/11563p.pdf>

13. Hendrickson RG, Cloutier RL. Crystal dex: free-base dextromethorphan. *Jemermed* [serial online]. 2007 [cited 2009 Dec 7]; 32(4):4. Available from: <http://www.jem-journal.com/article/PIIS073646790700217X/fulltext>
14. Maryland Poison Center. Adolescent dextromethorphan abuse [homepage on the Internet]. c2001 [cited 2009 Dec 7]. Available from: <http://www.mdpoison.com/publications/pdf/Feb2001Toxalert.pdf>
15. 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]. Available from: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/160/12/1217>
16. Falck R, Li L, Carlson R, Wang J. The prevalence of dextromethorphan abuse among high school students. *Official Journal of The American Academy of Pediatrics* [serial online]. 2006 [cited 2009 Dec 7]; 118(5):5. Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/5/2267>
17. Purawisastra S. Penelitian Pengaruh Isolat Galaktomannan Kelapa terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Serum Kelinci. *Warta Litbang Kes* [abstract]. 2001 [cited 2010 Feb 1];5(3). Available from: <http://digilib.itb.ac.id/gdl.php?mod=browse&op=read&id=jkpkbppk-gdl-grey-2001-suryana-108-galaktoman&q=Obat&newlang=english>
18. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* [serial on the internet]. 2009 [cited 2010 Jan 21]; 62:481-492. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/62/6/481.full.pdf>
19. Chandrasoma P, Taylor CR. The liver: toxic & metabolic Disease. In: Chandrasoma, editor. *Concise pathology*. 3th ed. USA: Appleton & Lange. United States of America; 1998. p. 594-5