



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

*THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSE DEXTROMETHORPHAN TO THE
HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S KIDNEY*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

**PRASTA BAYU PUTRA
G2A 006 139**

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

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

Prasta Bayu Putra¹, Sigid Kirana Lintang Bhima²

ABSTRAK

Latar Belakang: Dekstrometorfan merupakan salah satu obat antitusif derivat opioid yang banyak ditemukan dalam preparat obat flu dan batuk, sehingga dekstrometorfan memiliki potensi untuk disalahgunakan untuk percobaan bunuh diri. Pada kasus penyalahgunaan dekstrometorfan ekskresi utamanya adalah melalui organ ginjal, sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada organ ginjal terutama pada bagian tubulus proksimal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus Wistar

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design* ini menggunakan 24 ekor tikus Wistar usia 3-4 bulan dengan berat badan ± 150 gram yang dibagi dalam 4 kelompok. Pada kelompok K tidak diberi perlakuan dan berlaku sebagai kelompok kontrol; kelompok P1 diberi dekstrometorfan 0,175 mg/gBB; kelompok P2 diberi dekstrometorfan 0,35 mg/gBB; kelompok P3 diberi dekstrometorfan 0,7 mg/gBB. Tikus Wistar yang mati diambil ginjalnya, sedangkan yang belum mati sampai dengan hari ke-7 didekapitasi lalu dibuat preparat jaringan ginjal. Kemudian dilanjutkan dengan pengecatan jaringan dan diperiksa gambaran tubulus proksimalnya dengan mikroskop.

Hasil: Pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral menimbulkan perubahan histopatologi pada tubulus proksimal ginjal berupa degenerasi. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p=0,000$). Uji *Post Hoc* menunjukkan perbedaan jumlah kerusakan sel tubulus proksimal yang bermakna antara kelompok K-P1($p=0,000$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), P1-P2($p=0,004$), P1-P3($p=0,000$), P2-P3($p=0,000$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus Wistar antara kelompok yang diberikan dekstrometorfan dosis bertingkat dengan kelompok kontrol, serta terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Kata Kunci: dekstrometorfan, gambaran histopatologi ginjal

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Staff pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE EFFECT OF PER ORAL GRADUAL DOSE DEXTROMETHORPHAN TO THE HISTOPATOLOGY IMAGE OF WISTAR RAT'S KIDNEY

Prasta Bayu Putra¹, Sigid Kirana Lintang Bhima²

ABSTRACT

Background: Dextromethorphan is an opioid derivate antitusive drug that can be found in common cold and cough drug, because of that dextromethorphan has the potential to be used for drug abuse. In dextromethorphan drug abuse case, primary excretion is from kidney, so it can damage the kidney especially the proximal tubule. This experiment's objective is to observe the effect of per oral gradual dose dextromethorphan to the histopatology image of Wistar rat's kidney.

Method: This experimental study with The Post Test Only Control Group Design used 24 Wistar rats with age of 3-4 months and weight about 150 gram that divided into 4 groups. K group don't receive any dextromethorphan and act as the control group; P1 group is given 0,175 mg/gBB dextromethorphan; P2 Group is given 0,35 mg/gBB dextromethorphan; P3 group is given 0,7 mg/gBB dextromethorphan. After that the kidney from the dead Wistar rat was taken and the kidney from Wistar rats that survived in 7 days was also taken after the decapitation. After that the kidney was made into slides with HE stain, then the image of proximal tubule of the kidney was examined with microscope.

Result: Per oral gradual dose of dextromethorphan caused degeneration in proximal tubule of kidney. *One Way ANOVA* test showed that there was a significant difference ($p=0,000$). *Post Hoc* test showed that there was a significant difference in total proximal tubule damage between K-P1($p=0,000$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), P1-P2($p=0,004$), P1-P3($p=0,000$), P2-P3($p=0,000$).

Conclusion: There is a significant difference in proximal tubule histopatology image of Wistar rat's kidney between the group that is given the gradual dose dextromethorphan with the control group, and also there is a significant difference between each group.

Keywords: dextromethorphan, histopatology image of kidney

¹Medical Faculty Student of Diponegoro University Semarang

²Medical Faculty Forensic Departement Lecturer staff of Diponegoro University Semarang

PENDAHULUAN

Dekstrometorfan pertama kali disetujui oleh United State Food and Drug Association (FDA) pada tahun 1958. Hal ini dilakukan untuk memenuhi kebutuhan obat batuk yang memiliki tingkat penyalahgunaan dan tingkat adiktifitas lebih rendah dari kodein, yang pada saat itu merupakan obat batuk pilihan. Obat ini memiliki kelebihan memiliki efek sedatif yang lebih ringan dan memiliki potensi adiktif yang kecil, serta menghasilkan lebih sedikit efek konstipasi apabila dibandingkan dengan kodein. Pada tahun 2006, di Indonesia terdapat 75 nama dagang obat yang mengandung dekstrometorfan.¹⁻⁴

Dekstrometorfan merupakan salah satu obat antitusif derivat opioid yang banyak ditemukan dalam preparat obat flu dan batuk. Selain sebagai obat flu dan batuk, dekstrometorfan juga memiliki banyak kegunaan, diantaranya sebagai obat pereda nyeri.^{1,5}

Dekstrometorfan merupakan salah satu obat antitusif derivat opioid yang banyak ditemukan dalam preparat obat flu dan batuk. Selain sebagai obat flu dan batuk, dekstrometorfan juga memiliki banyak kegunaan, diantaranya sebagai obat pereda nyeri.⁶

Penggunaan dekstrometorfan dosis tinggi berpotensi menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat yang mematikan dan juga gangguan pada organ lainnya, salah satunya ginjal yang merupakan organ ekskresi utama dekstrometorfan. Namun, sampai saat ini belum ada data mengenai gambaran histopatologi yang dapat terjadi pada ginjal, apabila dekstrometorfan digunakan secara berlebihan.^{1,2,5,7,8}

Berdasarkan pernyataan di atas maka perlu dilakukan suatu penelitian dengan permasalahan yaitu apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus Wistar antara kelompok perlakuan setelah pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral dengan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus Wistar kelompok kontrol tanpa pemberian dekstrometorfan?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus Wistar.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya sehubungan dengan gambaran histopatologi ginjal pada kasus penyalahgunaan 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.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral berupa skala ordinal. Sementara variabel tergantungnya adalah gambaran histopatologis ginjal tikus Wistar berupa skala rasio.

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 Negri 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 mendapatkan perlakuan, 24 ekor tikus Wistar mengalami masa adaptasi dengan 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. Masing-masing kelompok dikandangkan secara individual dan mendapatkan ransum pakan standar dan minum yang sama secara *ad libitum*.

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

Dari setiap tikus Wistar dibuat preparat jaringan ginjal dan tiap preparat dibaca dalam 5 daerah yaitu pada bagian atas, atas tengah, tengah, bawah tengah, dan bawah preparat dengan perbesaran 100x dan 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histologi tubulus proksimal pada ginjal tikus Wistar. Data pemeriksaan ditulis dalam formulir untuk kemudian 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 $p < 0,05$.⁹

HASIL

Pada penelitian ini sampel yang digunakan berjumlah 24 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan (P1, P2, P3). Jumlah sampel pada masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor tikus Wistar yang ditentukan dengan menggunakan rumus Federer, dan tidak ada sampel yang dieksklusi selama penelitian. 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 ginjalnya. Semua sampel kemudian dibuat sediaan preparat histopatologi dan dilakukan pengamatan serta perhitungan jumlah sel tubulus proksimal yang rusak dengan menggunakan mikroskop.

Tabel 1 menampilkan rerata dan standar deviasi (SD) nilai kerusakan sel tubulus proksimal tiap 100 sel per lapangan pandang.

Tabel 1. Mean dan Standar Deviasi tiap kelompok

Kelompok Perlakuan	Jumlah sel tubulus proksimal yang rusak
	Rerata (SD)
Kontrol	1,83 (0,75)
Perlakuan 1	7,17 (1,17)
Perlakuan 2	10,5 (1,52)
Perlakuan 3	21,33 (3,88)

Pada gambaran histopatologis tubulus proksimal ginjal tikus Wistar, rerata tertinggi terdapat pada kelompok P3 (21,33) dan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol (1,83), dimana terdapat peningkatan rerata jumlah sel tubulus proksimal yang rusak dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P3.

Data jumlah kerusakan sel tubulus 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 bahwa varian data

tidak normal ($p < 0,05$). Setelah dilakukan transformasi data, varian data menjadi normal ($p > 0,05$) sehingga hasil uji ANOVA bernilai valid.

Uji *One Way ANOVA* pada nilai jumlah kerusakan sel tubulus yang rusak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan jumlah kerusakan sel tubulus proksimal yang bermakna pada 2 kelompok. Tabel 2 menunjukkan 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, dan P2-P3.

Tabel 2. Hasil uji *Post Hoc* pada setiap kelompok

Kelompok	K	P1	P2
P1	0,000*		
P2	0,000*	0,004*	
P3	0,000*	0,000*	0,000*

PEMBAHASAN

Tubulus proksimal merupakan bagian ginjal yang paling banyak dan paling mudah mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik pada segmen ini dan karakter tubulus proksimal yang memiliki epitel yang lemah serta mudah bocor. Perbedaan transpor segmental dari sitokrom P-450 dan konjugat sistein β -lyase juga dapat turut berperan dalam meningkatkan kelemahan tubulus proksimal. Sehingga dapat disimpulkan

bahwa kerusakan tubulus proksimal merupakan suatu hasil korelasi yang sangat penting antara transpor segmental tubulus dengan akumulasi, toksisitas, serta reaksi obat pada sel-sel target tubulus proksimal.¹⁰

Dekstrometorfan adalah obat yang mengalami proses demetilasi di hepar oleh enzim CYP2D6 dan sitokrom. Hasil dari proses demetilasi di hepar sebagian besar menghasilkan dekstrorfan dan sedikit metabolit minor, yaitu *D-methoxymorphinan* dan *D-hydroxymorphinan*. Dekstrometorfan diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk senyawa morfin yang terkonjugasi dan dalam bentuk yang tidak berubah. Hasil ekskresi dekstrometorfan dari ginjal bergantung pada proses metabolisme yang terjadi di hepar, sampai 11% dapat diekskresikan dalam bentuk tidak berubah dan sampai 100% dapat diekskresikan dalam bentuk senyawa morfin yang terkonjugasi.

2,7,11,12

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada penggunaan dekstrometorfan pada dosis bertingkat dapat mengakibatkan terjadinya proses degenerasi yang minimal pada ginjal, khususnya pada tubulus proksimal ginjal. Proses degenerasi yang terjadi pada tubulus proksimal dalam penelitian ini berupa pembengkakan dan penutupan lumen tubulus proksimal. Proses degenerasi yang terjadi menunjukkan bahwa dekstrometorfan dapat bersifat nefrotoksik apabila sudah berada dalam dosis letal, namun kerusakan yang terjadi pada ginjal masih minimal dan bersifat reversibel.

Hasil analisa dengan uji statistik menunjukkan bahwa pemberian dekstrometorfan dengan dosis bertingkat per oral dapat mengakibatkan timbulnya

perbedaan derajat histopatologi ginjal tikus Wistar yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan, serta mengakibatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pula antar kelompok perlakuan. Perbedaan tersebut berupa semakin banyaknya jumlah tubulus proksimal yang mengalami kerusakan pada kelompok perlakuan yang diberikan dekstrometofan dengan dosis yang lebih tinggi. Hasil tersebut membuktikan bahwa terdapat perbedaan gambaran histopatologi yang bermakna pada pemberian dekstrometofan dosis bertingkat secara per oral.

SIMPULAN

Terdapat pengaruh pada pemberian dekstrometofan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus Wistar berupa perbedaan yang bermakna pada gambaran histopatologi ginjal antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, serta antar kelompok perlakuan. Gambaran histopatologi yang terjadi pada ginjal adalah proses degenerasi berupa pembengkakan dan penutupan lumen tubulus proksimal ginjal.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian dekstrometofan terhadap gambaran histopatologi ginjal dengan dosis yang lebih bervariasi dan jangka waktu yang berbeda.

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

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada Tuhan YME atas segala kelancaran dan kemudahan yang diberikan dalam penyusunan laporan ini, orang tua atas dukungan moral yang diberikan dalam penelitian ini, dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.FK. selaku pembimbing penelitian ini atas waktu, bimbingan, dan saran-saran yang telah diberikan dalam penyusunan laporan ini, dr. Ika Prawita Miranti, Sp.PA. selaku konsultan dalam pembacaan preparat ginjal, dr. Noor Wijayahadi, Sp.FK. selaku konsultan farmakologi dekstrometorfan, dr. Bambang Isbandrio, Sp.MK selaku pengelola laboratorium sentral yang telah berkenan meminjamkan laboratorium sentral untuk pembacaan preparat, laboratorium MIPA Universitas Negeri Semarang jurusan Biologi yang telah membantu dalam penelitian ini, dan kepada teman-teman satu kelompok penelitian ini, nina dan adith 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, M.Kes, Sp.F, DFM selaku reviewer laporan ini atas waktu, masukan, dan saran perbaikan yang diberikan.

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>.
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. Katzung, Bertram. Farmakologi dasar dan klinik. 8th ed. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2002. p. 302-306.
9. Dahlan MS. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. 4th ed. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2009. p. 83-10
10. Goldstein RS, Schnellmann RG. Toxic response of the kidney. In: Klaaseen CD, Amdur MO, Doull J, editors. Cassaret and doull's toxicology: the basic science of poisons. 5th ed. USA: McGraw-Hill; 1996. p. 426-8,435.
11. 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>

12. Guyton AC, Hall JE. Fisiologi Kedokteran. 9th edition. Jakarta: EGC; 1997.

p. 512-513