



**PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON
DOSIS BERTINGKAT PER ORAL 30 HARI TERHADAP
KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG TIKUS WISTAR**

*EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY
ADMINISTRED TO THE MUCOSAL WISTAR RATS STOMATCH DAMAGE*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

**ZAKI MITA KUSUMAADHI
G2A006209**

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

PENGARUH PEMBERIAN DEKSAMETASON DOSIS BERTINGKAT PER ORAL 30 HARI TERHADAP KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG TIKUS WISTAR

Zaki Mita Kusumaadhi¹, Ahmad Ismail²

ABSTRAK

Latar belakang: Preparat kortikosteroid terus dikembangkan. Deksametason termasuk dalam obat golongan glukokortikoid sintetik dengan kerja lama. Epitel lambung mengalami iritasi terus menerus oleh dua faktor perusak, yaitu perusak endogen dan perusak eksogen. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa tingkat kerusakan mukosa lambung pada kelompok yang diberi deksametason lebih besar dibanding kelompok kontrol, membuktikan bahwa pemberian deksametason dengan dosis lebih tinggi mengakibatkan tingkat kerusakan mukosa lambung yang lebih besar serta membuktikan bahwa terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap tingkat kerusakan mukosa lambung.

Metode: Rancangan penelitiannya adalah eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 20 ekor tikus wistar jantan, dibagi dalam empat kelompok secara acak. Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi makanan dan minuman standart. Kelompok P1 diberi deksametason per oral dengan sonde 0,018 mg/hari, P2 0,731 mg/hari dan P3 1,444 mg/hari. Setelah 30 hari tikus Wistar diterminasi dan bagian lambung diambil untuk dibuat preparat. Sediaan kemudian dibaca di bawah mikroskop untuk melihat tingkat kerusakan mukosa lambung pada lima lapangan pandang dengan menggunakan skor integritas Manja Barthel.

Hasil: Rerata kerusakan mukosa lambung kelompok P3 adalah paling besar. Kerusakan yang terjadi pada P1, P2, P3 berupa deskuamasi epitel, erosi permukaan epitel dan ulserasi epitel. Uji Anova didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,0001$). Uji Post Hoc didapatkan perbedaan bermakna K-P1 ($p=0,036$), K-P2 ($p=0,0001$), K-P3 ($p=0,0001$), P1-P2 ($p=0,0001$), P1-P3 ($p=0,0001$) dan P2-P3 ($p=0,036$).

Simpulan: Perbedaan tingkat kerusakan mukosa lambung pada kelompok yang diberi deksametason dibanding kelompok kontrol. Perbedaan tingkat kerusakan mukosa lambung juga terjadi diantara kelompok perlakuan dimana kelompok P3 lebih besar dari kelompok P2 dan kelompok P2 lebih besar dari kelompok P1. Pada kelompok P3 rerata kerusakan berupa ulserasi epitel, kelompok P2 berupa erosi permukaan epitel dan kelompok P1 berupa deskuamasi epitel. Hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara peningkatan dosis deksametason terhadap tingkat kerusakan mukosa lambung tikus Wistar.

Kata kunci: deksametason, kerusakan mukosa lambung.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
***EFFECTS OF 30 DAYS GRADUALLY DEXAMETHASONE ORALLY
ADMINISTRED TO THE MUCOSAL WISTAR RATS STOMATCH DAMAGE***

ABSTRACT

Background: Corticosteroid preparations continue to be developed, many modifications and new synthesis of these preparations so that when this is not a new drug corticosteroid again. Dexamethasone is an example of synthetic glucocorticoid drug class with job postings. Stomatch epithelial experienced continuous irritation by two destroyers factors, namely destroying the endogenous and the destroyer of exogenous. The aim of this research is to prove that the level of stomatch mucosal damage in the group given dexamethasone greater than the control group, to prove that giving a higher dose of dexamethasone resulted in levels of stomatch mucosal damage is greater and prove that there is a relationship between dose of dexamethasone rise to the level of stomatch mucosal damage

Methods: The 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 food and beverage standards. P1 group were given dexamethasone orally with sonde 0.018 mg / day, P2 0.731 mg / day and P3 1.444 mg / day. Wistar rats after 30 days terminated and the hull is taken to make preparations. Preparations then read under a microscope to view the stomatch mucosal levels damage of five field of view by using the Barthel score Spoiled integrity

Results: The mean of damage stomatch mucosal is the biggest group P3. Damage that happened in P1, P2, P3 are desquamation epithelium, epithelial erosion and ulceration of epithelial surfaces. ANOVA test showed significant difference ($p = 0.0001$). Post hoc tests showed significant differences in the K-P1 ($p = 0.036$), K-P2 ($p = 0.0001$), K-P3 ($p = 0.0001$), P1-P2 ($p = 0.0001$), P1 -P3 ($p = 0.0001$) and P2-P3($p=0.036$).

Conclusion: The difference in levels of stomatch mucosal damage in the group given dexamethasone than in control group. Differences in levels of stomatch mucosal damage also occurred between treatment groups, group P3 greater than P2 groups and group P2 greater than P1 group. In group mean P3 epithelial damage in the form of ulceration, erosion group P2 form surface epithelium and epithelial desquamation group P1 form. This shows there is a relationship between increasing doses of dexamethasone on the level of damage to stomatch mucosa of Wistar rats.

Keywords: dexamethasone, stomatch mucosal damage.

PENDAHULUAN

Sekitar tahun 1950, kortikosteroid mulai dikenal di dunia kedokteran. Preparat kortikosteroid terus dikembangkan, banyak modifikasi dan sintesa baru dari preparat ini, sehingga saat ini kortikosteroid bukan merupakan obat baru lagi.¹ Dalam klinik, umumnya kortikosteroid dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid.² Deksametason merupakan salah satu contoh obat golongan glukokortikoid sintetik dengan kerja lama.³ Deksametason (16 alpha methyl, 9 alpha fluoro-prednisolone) dihasilkan dengan penggantian gugus methyl pada karbon 16, dalam posisi alpha.⁴ Deksametason memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresif.³

Lambung adalah organ berbentuk "J", terletak pada bagian superior kiri rongga abdomen di bawah diafragma.⁵ Lambung yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman dan obat-obatan akan mengalami iritasi kronik. Epitel lambung mengalami iritasi terus menerus oleh dua faktor perusak, yaitu perusak endogen (HCl, pepsinogen / pepsin dan garam empedu), dan perusak eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri).⁶ Meskipun penggunaan kortikosteroid jangka lama menyebabkan berbagai efek samping pada tubuh, namun efek samping pemberian kortikosteroid jangka lama terhadap timbulnya tukak traktus gastrointestinal masih menimbulkan perdebatan. Conn dan Blitzer (1973) serta Messer dkk (1983) mendapatkan hasil yang tidak pasti antara pengaruh pemakaian kortikosteroid terhadap terjadinya tukak lambung. Nobuhara dkk (1985), Wallace (1987) serta Fillep (1992) melakukan penelitian serupa terhadap hewan coba dan mendapatkan hasil erosi lambung akut. Penelitian yang dilakukan oleh Akiba dkk (1998) dan Gretzer (2001) mendapatkan hasil jika deksametason tidak menyebabkan lesi pada lambung.⁷

Berdasarkan penelitian – penelitian terdahulu yang masih bersifat kontroversial tersebut, peneliti melakukan penelitian guna melihat pengaruh pemberian deksametason dosis bertingkat terhadap kerusakan mukosa lambung. Penggunaan dosis bertingkat pada penelitian ini berguna untuk mendapatkan dosis minimal yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung.

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

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memberi informasi pada masyarakat, mengetahui apakah pemakaian deksametason menimbulkan efek samping pada lambung 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 lambungnya 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 lambung 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 mukosa lambung sesuai kategorinya dengan nilai yang ada pada tabel 1. Sasaran yang dibaca adalah tingkat kerusakan mukosa lambung tikus Wistar.

Tabel 1. Skor integritas epitel mukosa modifikasi Manja Barthel dkk.

Skor	Integritas epitel mucosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel
2	Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	Ulserasi epitel (gap >10 sel epitel/lesi)

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan kerusakan mukosa lambung tikus Wistar. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah deksametason dosis bertingkat, sedangkan variabel tergangungnya

adalah kerusakan mukosa lambung tikus Wistar. Data yang diperoleh dari empat kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 16.0.

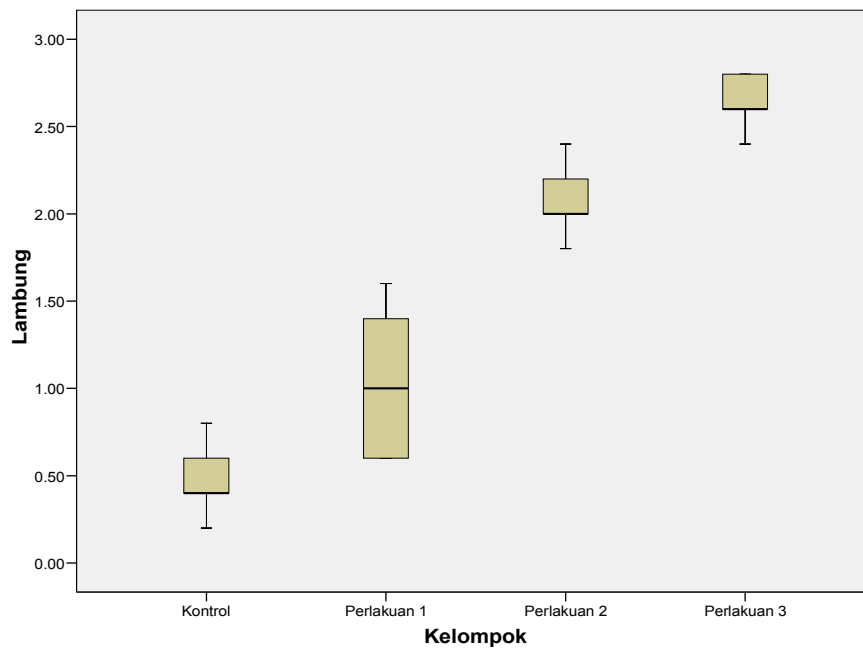
HASIL PENELITIAN

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

Tabel 2. Rerata kerusakan mukosa lambung pada kelompok kontrol (n=5), perlakuan 1(n=5), perlakuan 2 (n=5), dan perlakuan 3 (n=5).

Kelompok	Mean	SD
Kontrol	0,48	0,22
Perlakuan 1	1,04	0,45
Perlakuan 2	2,08	0,22
Perlakuan 3	2,64	0,16

Tabel 2 menunjukkan rerata kerusakan mukosa lambung. Rerata kerusakan mukosa lambung kelompok P3 adalah yang paling besar yaitu $2,64 \pm 0,16$. Rerata kerusakan mukosa lambung kelompok P2 yaitu $2,08 \pm 0,22$ sedangkan rerata kerusakan mukosa lambung P1 yaitu $1,04 \pm 0,45$. Dari data tersebut dapat diketahui jika pada kelompok perlakuan 3 rerata didapatkan terjadinya ulserasi epitel, kelompok perlakuan 2 berupa erosi permukaan epitel dan kelompok perlakuan 1 berupa deskuamasi epitel.



Gambar 1. Grafik box-plot kerusakan mukosa lambung 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 mukosa lambung pada empat kelompok yang diuji ($p=0,0001$), sehingga dapat dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	-	0,036*	0,0001*	0,0001*
Perlakuan 1	0,036*	-	0,0001*	0,0001*

Perlakuan 2	0,0001*	0,0001*	-	0,036*
Perlakuan 3	0,0001*	0,0001*	0,036*	-

*: perbedaan bermakna (<0,05)

Dari tabel tersebut dapat diketahui jika terdapat perbedaan bermakna tingkat perubahan mukosa lambung antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ($p=0,036$), 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 ($p=0,036$).

Tabel 4. Uji Korelasi Pearson

Kelompok	Kelompok 1	Lambung 0,0001
Lambung	0,0001	0,948 1
	0,948	

Uji korelasi Pearson didapatkan bahwa korelasi antara kelompok dan lambung adalah bermakna ($p=0,0001$). Nilai korelasi Pearson sebesar 0,948 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat. Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara pemberian deksametason dosis bertingkat dengan peningkatan kerusakan mukosa lambung.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian deksametason per oral selama 30 hari didapatkan kerusakan mukosa lambung tikus Wistar pada tingkatan dosis 0,018 mg, 0,731 mg, dan 1,444 mg. Kerusakan mukosa lambung tikus Wistar meliputi terjadinya deskuamasi epitel, erosi permukaan epitel serta terjadinya ulserasi epitel. Kerusakan mukosa lambung tersebut dapat disebabkan karena glukokortikoid menurunkan prostaglandin.³ Glukokortikoid mempengaruhi reaksi inflamasi dengan cara menurunkan sintesis prostaglandin, leukotrien, dan platelet-activating factor yang dihasilkan dari aktivasi phospholipase A₂. Pada akhirnya, glukokortikoid menurunkan ekspresi cyclooxygenase 11 sehingga mengurangi jumlah enzim yang tersedia untuk memproduksi prostaglandin.³ Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa lambung memiliki peran utama dalam pertahanan sel epitel lambung dan dalam menghasilkan mukus bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa lambung.^{6,8}

Asam hidroklorida (HCl) yang dihasilkan oleh kelenjar di korpus lambung membunuh sebagian besar bakteri yang masuk, membantu pencernaan protein, serta menghasilkan pH yang diperlukan pepsin untuk mencerna protein. Asam ini cukup pekat untuk dapat menyebabkan kerusakan jaringan, tetapi pada orang normal mukosa lambung tidak mengalami iritasi atau tercerna, sebagian karena getah lambung mengandung mukus.⁹

Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan mukosa lambung terberat dibandingkan kelompok lain. Kelompok P2 memiliki tingkat kerusakan mukosa lambung lebih berat dari P1 namun lebih ringan daripada P3. Kelompok P1 memiliki tingkat kerusakan mukosa lambung paling ringan dibanding kelompok P2 dan P3. Hasil uji beda kelompok kontrol dengan

kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal tersebut menunjukkan jika deksametason diberikan pada dosis minimum pun akan memberikan efek pada mukosa lambung 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. Terdapatnya perbedaan tingkat kerusakan mukosa lambung antar kelompok perlakuan tersebut menunjukkan bahwa terjadi hubungan antara pemberian dosis secara bertingkat dengan tingkat kerusakan mukosa lambung pada dosis paparan. Efek kortikosteroid kebanyakan berhubungan dengan besarnya dosis, makin besar dosis terapi makin besar efek yang didapat.²

SIMPULAN

Setelah pemberian deksametason per oral dosis bertingkat selama 30 hari, didapatkan perbedaan tingkat kerusakan mukosa lambung pada kelompok yang diberi deksametason dibanding kelompok kontrol. Perbedaan tingkat kerusakan mukosa lambung juga terjadi diantara kelompok perlakuan, dimana tingkat kerusakan mukosa lambung kelompok perlakuan P3 lebih besar dari kelompok perlakuan P2 dan tingkat kerusakan mukosa lambung kelompok perlakuan P2 lebih besar dari kelompok perlakuan P1. Pada kelompok perlakuan P3 didapatkan rerata kerusakan mukosa lambung berupa ulserasi epitel, kelompok perlakuan P2 berupa erosi permukaan epitel serta kelompok perlakuan P1 berupa deskuamasi epitel. Hal tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara pemberian dosis bertingkat deksametason terhadap tingkat kerusakan mukosa lambung.

SARAN

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

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 preparat. 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; 502 – 13.
3. Katzung GB. Farmakologi dasar dan klinik; penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Ed 8. Jakarta: Salemba Medika; 2002; 582-90.
4. Pemakaian steroid post- tonsillektomia.[cited 2009 Sept 30] Available from URL:HYPERLINK<http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/10PemakaianSteroid004.pdf>.
5. Sloane E. Anatomi dan fisiologi untuk pemula; editor Bahasa Indonesia: Widyastuti P. Jakarta: EGC; 2003; 285.
6. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Ed 4. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006; 338-39.
7. Luo CJ, Shin YV. Non- ulcerogenic dose of dexamethasone delays gastric ulcer healing in rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics [serial on the internet]. 2003 [cited 25 sept 09]. Available from : <http://www.highwire.org>
8. Harrison. Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam; editor Bahasa Indonesia: Asdie HA. Ed 13. Jakarta: EGC; 2000; 1533-35.

9. Price AS, Wilson ML. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit; editor Bahasa Indonesia: Hartanto H, Susi N. Ed 6. Jakarta: EGC; 2005; 417-24.