

## ARTIKEL PENELITIAN

## Pengaruh Pemberian Triheksifenidil Dosis Bertingkat Per Oral terhadap Diameter Lumen Tubulus Ginjal *Mus Musculus*

Devangga Kusuma,<sup>1\*</sup> Arni K Dewi,<sup>1</sup> Bambang Hermanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anatomi dan Histologi, FK Universitas Airlangga

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, FK Universitas Airlangga

\*Corresponding author: devanggakusuma@gmail.com

Diterima 26 Januari 2017; Disetujui 30 November 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.7166.

### Abstrak

Triheksifenidil adalah golongan obat antikolinergik yang digunakan untuk mengatasi gejala penyakit Parkinson dan mengontrol gangguan ekstrapiramidal. Namun penggunaan triheksifenidil dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan ginjal. Sampai saat ini pemahaman tentang patologi terjadinya gangguan ginjal akibat triheksifenidil belum jelas. Penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran dan perubahan histologis tubulus ginjal dihubungkan dengan dosis yang digunakan. Desain penelitian adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan 36 ekor hewan coba mencit (*Mus musculus*). Hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol yang hanya mendapat pakan standar dan 3 kelompok perlakuan yang diberi tambahan triheksifenidil dengan dosis berbeda selama 14 hari. Penelitian dilakukan pada bulan Oktober-November 2016 di laboratorium Farmakologi dan laboratorium Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian menunjukkan ditemukan perbedaan diameter lumen tubulus proksimal antara kelompok kontrol dengan ke 3 kelompok perlakuan yang masing masing mendapat dosis 0,0208 mg/20 gramBB/hari, 0,0416 mg/20 gramBB/hari dan 0,0624 mg/20 gramBB/hari. Hasil didapatkan rerata diameter lumen tubuler pada masing masing kelompok yaitu kontrol 24,4±2,13 µm, kelompok 1: 21,1± 2,98 µm, kelompok 2: 16,2± 4,1 µm dan kelompok 3: 11,5±0,79 µm. Pada kelompok perlakuan, diameter tubulus proksimal menurun sebanding dengan dosis pemberian. Diameter lumen tubulus proksimal paling kecil didapatkan pada kelompok perlakuan yang mendapat dosis paling tinggi.

**Kata kunci:** triheksifenidil; histopatologi ginjal; tubulus proksimal.

## The Effect of Graded Doses of Oral Trihexyphenidyl on Lumen Diameter of *Mus musculus* Renal Kidney

### Abstract

Trihexyphenidyl is a class of anticholinergic drugs used, among others, to treat the symptoms of Parkinson's disease and to control extrapyramidal disorders due to central nervous system drugs. However, the use of high dose trihexyphenidyl may cause renal impairment. Until now, the understanding of the pathologies of renal disorders due to trihexyphenidyl is unclear. This research was conducted to look at the histologic features and changes in the renal tubules associated with the doses used. This research was an experimental study which used 36 mice (*Mus musculus*) and they were divided into 4 groups. Control group was given a standard feed while the treatment group consisted of three groups were given a dose of trihexyphenidyl with 0.0208mg/20grBW/day, 0.0416mg/20grBW/day and 0.0624mg/20grBW/day for 14 days. The research was done on October-November 2016 at Pharmacology, Anatomy and Histology laboratory, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. The results showed that the average proximal tubule diameter in control group was 24.4±2.13µm, group 1 was 21.1± 2.98µm, group 2 was 16.2± 4.1µm, and group 3 was 11.5±0.79µm. In the treatment group, the diameter of the proximal tubule decreased in proportion to the dose administered. The smallest proximal tubular lumen diameter was seen in the highest dose-treated group

**Key words:** trihexyphenidyl; renal histopathology; proximal tubule.

## Pendahuluan

Triheksifenidil adalah obat golongan antikolinergik yang digunakan untuk mengatasi gejala penyakit parkinso dan tremor.<sup>1</sup> Triheksifenidil juga dipakai untuk mengontrol gangguan ekstrapiramidal akibat efek samping obat sistem saraf pusat seperti reserpin dan fenotiazin. Indikasi lain triheksifenidil adalah untuk menangani pasien gangguan kejiwaan pada pasien skizofrenia.<sup>2</sup>

Obat itu bekerja dengan memblokir reseptor asetilkolin sehingga menghasilkan efek mengurangi kekakuan otot, pengeluaran air liur, tremor, dan meningkatkan kemampuan mengatur gerakan.<sup>1</sup> Penggunaan triheksifenidil yang berlebihan dapat menimbulkan efek antikolinergik perifer seperti mulut dan hidung kering, pandangan kabur, konstipasi dan retensi urin; serta efek antikolinergik sentral seperti mual, muntah, agitasi, halusinasi sampai mengeksaserbasi psikosis skizofrenia, kejang, demam tinggi, dilatasi pupil, dan gangguan kognitif seperti disorientasi terhadap waktu, orang dan tempat, stupor hingga koma.<sup>3</sup> Penggunaan obat ini dalam dosis tinggi yaitu lebih dari 12 mg/hari pada manusia dewasa, berpotensi menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat dan retensi urin.<sup>1,4</sup> Intoksikasi triheksifenidil dapat berakibat fatal bahkan dapat menyebabkan ketergantungan.<sup>5</sup>

Kerusakan ginjal paling sering terjadi akibat penggunaan zat-zat kimia. Hal itu disebabkan sebagian besar zat kimia diekskresi melalui ginjal. Selain itu, ginjal juga menerima aliran darah yang besar dan glomerulus ginjal mempunyai area permukaan luas yang memungkinkan terjadinya paparan dengan zat kimia. Kemampuan ginjal untuk mengonsentrasikan larutan dan substansi juga menjadikan ginjal rentan terhadap perusakan oleh zat kimia.<sup>6,7</sup> Bagian ginjal yang paling sering mengalami kerusakan adalah tubulus proksimal karena peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal.<sup>8</sup> Putra et al<sup>9</sup> melakukan penelitian tentang perubahan histopatologi ginjal akibat penggunaan dextrometorphan. Terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi ginjal antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, serta antarkelompok perlakuan. Gambaran histopatologi yang terjadi pada ginjal adalah proses degenerasi berupa pembengkakan dan penutupan lumen tubulus proksimal ginjal. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini dilakukan untuk melihat perubahan diameter lumen proksimal ginjal akibat triheksifenidil.

## Metode

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental menggunakan mencit (*mus musculus*) yang dilakukan pada bulan Oktober-November 2016 di laboratorium Farmakologi dan laboratorium Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Tiga puluh enam ekor mencit dibagi dalam 4 kelompok. Satu kelompok kontrol hanya diberi pakan standar dan 3 kelompok perlakuan yang diberi tambahan triheksifenidil dengan dosis berbeda selama 14 hari. Jumlah sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus Fisher dengan besar sampel untuk tiap kelompok minimal 6 ekor. Karena selama perlakuan terdapat kemungkinan mati ( $f \pm 10\%$ ), maka besar sampel tersebut dikalikan  $1 / 1-f$ , sehingga besar sampel tiap kelompok menjadi 9. Teknik pengambilan sampel per kelompok dilakukan dengan cara *simple random sampel* karena populasi mencit homogen. Kriteria inklusi berjenis kelamin jantan, berat badan 20-35 gram dan sehat. Mencit tersebut didapatkan dari unit hewan coba Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

## Cara Kerja

Mencit diadaptasikan selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan dengan dikandangkan per kelompok dan diberi pakan standar dan minum yang sama. Setelah itu pada kelompok kontrol diberi aquades 0,5 ml melalui sonde setiap hari selama 14 hari. Pada kelompok perlakuan diberi triheksifenidil dosis 0,0208 mg/20gr/BB/hari, 0,0416 mg/20gr/BB/hari dan 0,0624 mg/20gr/BB/hari. Setelah 14 hari perlakuan, mencit dimatikan dengan cara dekapitasi. Selanjutnya ginjal mencit diambil dan difiksasi dengan buffer formalin dan dibuat preparat menggunakan metode baku histologi pemeriksaan jaringan. Mencit yang sudah diambil jaringannya dikubur di halaman Laboratorium Farmakologi FK UNAIR. Setelah itu dilakukan pemeriksaan mikroskopis terhadap jaringan ginjal tersebut. Dari setiap mencit dibuat 1 preparat ginjal dan diamati pada 4 lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dengan perbesaran 100x dan 400x. Pada setiap lapangan pandang dipilih 2-4 tubulus dan dihitung diameternya. Lalu pada setiap preparat dihitung nilai rerata diameter tubulus proksimal.

Data diameter lumen tubulus proksimal yang diperoleh diolah secara statistik dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk sebagai uji normalitas. Distribusi data yang normal, dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc* bila  $p < 0,05$ . Pada

distribusi data yang tidak normal uji statistik menggunakan uji Kruskal Wallis, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji Mann Whitney bila  $p < 0,05$ .

### Hasil

Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan rerata diameter tubulus proksimal untuk setiap kelompok mencit. Diameter tubulus proksimal pada kelompok perlakuan menurun sebanding dengan dosis pemberian. Diameter tubulus proksimal paling rendah didapatkan pada kelompok perlakuan 3, dibandingkan dengan kelompok lainnya.

**Tabel 1. Rerata Diameter Lumen Tubulus Proksimal Pasca Perlakuan**

Kelompok	Rerata±Standar Deviasi ( $\mu\text{m}$ )
Kontrol	24,4±2,13
Perakuan 1	21,1±2,98
Perlakuan 2	16,2±4,10
Perlakuan 3	11,5±0,79

Uji normalitas menunjukkan bahwa data diameter tubulus proksimal mencit berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ), sehingga selanjutnya data dianalisis dengan uji statistik parametrik yaitu uji *One-Way ANOVA*. Pada uji *One-Way ANOVA* diameter tubulus proksimal mencit menunjukkan  $p = 0,000$  yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), maka dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok (Tabel 2).

**Tabel 2. Hasil Uji *Post Hoc* pada Setiap Kelompok**

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,111		
Perlakuan 2	0,000	0,009	
Perlakuan 3	0,000	0,000	0,014

Hasil uji *Post Hoc* antara kelompok kontrol dan perlakuan 1 menunjukkan  $p$  tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Sedangkan hasil uji *Post Hoc* pada antara kelompok lainnya memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik.

### Pembahasan

Berdasarkan penelitian ini, pemberian triheksifenidil per oral selama 14 hari menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal mencit yang

secara mikroskopis didapatkan penyempitan lumen tubulus proksimal. Hasil analisa menunjukkan bahwa pemberian triheksifenidil dosis bertingkat per oral dapat mengakibatkan timbulnya perbedaan tingkat kerusakan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal mencit. Hal itu diduga karena sel-sel epitel tubulus sensitif terhadap kurangnya oksigen dan rentan terhadap toksin. Pemberian triheksifenidil yang diekskresi melalui ginjal menjadi penyebab rusaknya epitel tubulus proksimal. Proses ekskresi obat dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal.<sup>8</sup>

Proses kerusakan epitel tubulus disebabkan oleh tingginya jumlah darah yang mengalir ke ginjal yaitu 20% dari curah jantung. Selanjutnya, aliran darah tersebut didistribusikan ke korteks ginjal melalui cabang-cabang arteri menuju glomerulus yang melekat pada tubulus. Tingginya aliran darah yang menuju ginjal menyebabkan obat dalam sirkulasi sistemik dikirim ke ginjal dalam jumlah yang besar. Glomerulus berfungsi sebagai penyaring dan tubulus sebagai tempat menampung bahan buangan dan kelebihan air. Oleh karena itu, tubulus dan jaringan interstitium korteks ginjal lebih mudah terkena toksin yang bersirkulasi dibandingkan dengan jaringan-jaringan.<sup>6,7,10</sup> Zat kimia terlebih dahulu diakumulasi dalam tubulus proksimal sebelum diekskresi melalui urin atau pada saat substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi. Sebagai akibat dari proses tersebut zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi ginjal, terutama di tubulus proksimal berupa penyempitan lumen karena pada tubulus proksimal ginjal merupakan tempat terjadinya proses reabsorpsi dan ekskresi dari zat-zat toksik.<sup>6,7,10</sup> Berdasarkan teori tersebut dapat dimengerti penggunaan triheksifenidil dalam dosis tinggi atau waktu yang lama dapat merusak fungsi ginjal dan hal itu dapat dibuktikan pada penelitian ini.

Dalam penelitian lain, Putra et al<sup>9</sup> membandingkan pengaruh pemberian dextrometofan dosis 0,175mg/gBB, 0,35mg/gBB dan 0,7mg/gBB pada histopatologi ginjal tikus wistar. Pada penelitian tersebut didapatkan perbedaan yang bermakna pada gambaran histopatologi ginjal antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, serta antar kelompok perlakuan. Gambaran histopatologi yang terjadi pada ginjal adalah degenerasi berupa pembengkakan dan penutupan lumen tubulus proksimal ginjal.

### Kesimpulan

Pemberian triheksifenidil dosis lebih dari 0,0208mg/20grBB/hari dapat menimbulkan

kerusakan tubulus proksimal yang secara histologis ditemukan pengecilan rerata diameter lumen tubulus proksimal menciit.

### Daftar Pustaka

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill Companies. 2008.
2. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic abuse : a common problem? *British Medical Journal*. 1984;289 (9):612-3. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1442870/pdf/bmjcred00518-0044.pdf>
3. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2007;164(11):1648–54.
4. Michael A, Murali T, Methai PJ, Gopinath PS. Trihexyphenidyl dependence report of two cases. *Indian J. Psychiat*. 1984;26 (2):178-9. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012227/pdf/IJPsy-26-178.pdf>
5. Shawish HMA, Elhabiby M, Aziz HSA, Saadeh SM, Tbaza A. Determination of trihexyphenidyl hydrochloride drug in tablets and urine using a potentiometric carbon paste electrode. *Sensors Actuators, B Chem*. 2016;235(52):18–26. Tersedia pada: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09254005163073416>.
6. Hodgson E, Levi PE. *A Textbook of modern toxicology*. Edisi ke-2. New York: The McGraw-Hill. 2001.
7. MacSween RNM, Whaley K. *Muir's textbook of pathology*. Edisi ke-13. United Kingdom: Edward Arnold ELBS. 1992.
8. Kumar, Abbas dan Aster. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi ke-9. Singapore: Elsevier. 2013.
9. Putra PB. Pengaruh pemberian dextrometorfan dosis bertingkat per oral pada gambaran histopatologi ginjal tikus Wistar [Tesis]. Bandung; 2010. Tersedia pada: <http://eprints.undip.ac.id/23651/>
10. Guyton & Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.