

GAMBARAN HISTOPATOLOGI KARTILAGO SENDI LUTUT TIKUS WISTAR SETELAH PEMBERIAN Siprofloksasin

**Poppy M Lintong
Carla Kairupan
Mulyadi Saul**

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran
Universitas Sam Ratulangi Manado
e-mail: magda_plin@yahoo.com

Abstract: Ciprofloxacin is a kind of antibiotic which belongs to the fluoroquinolone group. It is very effective against microbes, but has several side effects in bones, joints, and tendons, especially for individuals under 18 years. The purpose of this study was to find out the side effects of ciprofloxacin on wistar rats' knee joints. This was an experimental and descriptive study, using 12 wistar rats as samples, which were grouped in 4 groups: 3 treated, 1 control. The treated groups were given different total daily oral doses of ciprofloxacin (2 mg, 6 mg, and 18 mg) for 14 days. On the 15th day, all the samples were terminated, and their right back knees were examined pathologically, focusing on the knee cartilages. Wistar rats treated with 18 mg ciprofloxacin showed foci of cartilage matrix edema and degradation of chondrocytes. This study concluded that 18 mg doses of ciprofloxacin daily caused destruction of the matrix and chondrocytes of the wistar rats' knee joint cartilages.

Keywords: ciprofloxacin, knee joint, matrix edema, chondrocytes' degradation

Abstrak: Siprofloksasin adalah antibiotik golongan fluorokuinolon yang sangat efektif untuk mengobati infeksi, namun dapat menimbulkan beberapa efek samping, antara lain gangguan pada tulang, sendi, dan tendon, terutama pada yang berusia dibawah 18 tahun. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek siprofloksasin pada sendi lutut tikus. Penelitian ini bersifat eksperimental deskriptif dengan menggunakan sampel 12 ekor tikus wistar yang dibagi atas empat kelompok (3 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol). Pada kelompok perlakuan diberikan siprofloksasin per oral dengan dosis 2mg, 6 mg, dan 18 mg setiap hari selama 14 hari. (Dosis ini pada manusia dengan berat badan rata-rata 50 kg setara dengan dosis 1000 mg, 3000 mg, dan 9000 mg per hari). Pada hari ke15, tikus kontrol dan perlakuan diterminasi kemudian sendi lutut di eksisi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi sendi lutut difokuskan pada jaringan kartilago hialin. Tikus kontrol dan tikus perlakuan dengan pemberian siprofloksasin dosis 2 mg dan 6 mg memperlihatkan jaringan kartilago normal; sedangkan pada tikus perlakuan dengan dosis 18 mg terlihat fokus-fokus pembengkakan matriks tulang rawan dan degradasi kondrosit. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian siprofloksasin pada tikus wistar dengan dosis 18 mg (setara dengan 9000 mg pada manusia) per hari selama 14 hari telah menimbulkan kelainan fokal pada kartilago berupa pembengkakan matriks dan degradasi kondrosit.

Kata kunci: siprofloksasin, sendi lutut, pembengkakan matriks, degradasi kondrosit

Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon turunan kuinolon. Disebut demikian karena adanya atom fluor pada posisi 6 dalam struktur molekulnya. Daya antibiotiknya lebih kuat dari golongan kuinolon sebelumnya. Siprofloksasin efektif pada penanggulangan infeksi berat, khususnya yang disebabkan oleh kuman gram negatif misalnya *E.coli*, *klebsiela*, *enterobacter*, *proteus*, *H.influenzae*, *providensia*, *serratia*, *salmonella*, *N.meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *B.catarralis*, dan *yersinia enterocolitica*. Terhadap kuman gram positif, daya anti bakterinya kurang kuat.¹

Obat ini dapat di berikan dalam bentuk oral atau intravena. Dosis untuk anak-anak: oral: 20-30/mg/kg/hari dalam 2 dosis, dosis maksimum 1,5g/hari. Dalam bentuk IV: 20-30/kg/hari setiap 12 jam, dosis maksimum 800/mg/hari. Dosis untuk orang dewasa; oral: 250-750 mg setiap 12 jam, IV:200-400 mg setiap 12 jam.²

Siprofloksasin umumnya diberikan secara oral, tetapi dapat diberikan juga secara parenteral. Siprofloksasin dan golongan fluorokuinolon lainnya dapat diabsorpsi dengan baik melalui traktus gastrointestinalis, dan memiliki masa paruh eliminasi yang panjang dalam tubuh sehingga pemberian obat cukup 2 kali sehari. Bioavailabilitasnya pada pemberian oral sama dengan parenteral. Penyerapan siprofloksasin dan mungkin juga fluorokuinolon lainnya terhambat bila diberikan bersama dengan antasida. Obat ini terdistribusi dengan baik pada berbagai organ tubuh. Dalam urin siprofloksasin mencapai kadar yang melampaui kadar hambat minimal untuk kebanyakan kuman patogen selama minimal 12 jam. Salah satu kelebihan obat ini dibanding golongan fluorokuinolon lainnya adalah obat ini dapat mencapai ka-

dar tinggi dalam cairan cerebrospinalis pada meningitis. Siprofloksasin dimetabolisme di hati dan diekskresi melalui ginjal. Sebagian obat akan dikeluarkan melalui empedu. Hemodialisis hanya sedikit mengeluarkan obat ini dari tubuh sehingga penambahan dosis tidak diperlukan.¹

Siprofloksasin bekerja dengan menghambat enzim topoisomerase II pada kuman. Enzim ini berfungsi menimbulkan terjadinya relaksasi DNA yang mengalami *positive supercoiling* (pilinan positif yang berlebihan) pada waktu transkripsi dalam proses replikasi DNA.¹

Keamanan dan keefektifan siprofloksasin pada pasien anak dan remaja (kurang dari 18 tahun) belum ditetapkan. Siprofloksasin mempunyai efek samping antara lain: mual, muntah, halusinasi, kejang, delirium, kardiotoxicitas, disglisemia, fototoxicitas, dan ruptur tendon.³ Siprofloksasin juga dapat menimbulkan komplikasi berupa gangguan pada tulang, sendi, dan tendon (muskuloskeletal) pada yang berusia kurang dari 18 tahun. Gangguan tersebut dapat berupa erosi pada tulang dengan tanda-tanda pembengkakan matriks, kehilangan proteoglikan, dan munculnya celah horizontal pada sendi.⁴⁻¹¹

Pemberian siprofloksasin dosis tinggi dapat menyebabkan kepincangan pada anjing usia muda dan belum dewasa. Pemeriksaan histopatologi pada sendi yang menahan beban pada anjing percobaan memperlihatkan adanya erosi kartilago. Obat golongan kuinolon lainnya juga menyebabkan erosi kartilago dari sendi yang menahan beban dan tanda-tanda artropati lain pada berbagai spesies hewan yang belum dewasa.^{3,5} Efek samping yang lain mencakup gangguan gastrointestinal, kerusakan tubulus ginjal (pengendapan kuinolon), reaksi

alergi dan eksantema, fotosensibilitas, reaksi neurotoksik (antagonis GABA), serta yang jarang-jarang berupa tendonitis, sindroma hemolisis, dan trombositopeni.^{1,12}

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melihat efek siprofloksasin pada kartilago sendi lutut tikus wistar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental deskriptif bertempat di Laboratorium Riset Biomedik dan Patologi Anatomi selama 3 bulan. Sampel yang digunakan adalah 12 ekor tikus wistar muda berusia 3 bulan yang dibagi

atas 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 3 ekor tikus. Tikus di pelihara dalam wadah yang ditaburi dedak padi dan di tutup dengan kawat kasa. Selama pemeliharaan, tikus di beri makan pellet yang sudah dibuat dan minum air dari botol yang dilengkapi dengan pipet.

Cara penentuan dosis dan cara pemberian siprofloksasin:

- Timbang tikus untuk menentukan berat badan rata-rata tikus mula-mula.
- Tentukan standar deviasi berat tikus.
- Dosis siprofloksasin yang akan diberikan dihitung sesuai berat badan tikus yang digunakan.

Penentuan dosis normal untuk tikus yaitu:

$$\frac{\text{berat badan manusia rata-rata (50 kg)}}{\text{rata-rata berat tikus berumur 3 bulan (100 g)}} \times \text{dosis normal pada manusia (1000 mg/hari)} = 2 \text{ mg/hari}$$

Tabel 1. Dosis perhari siprofloksasin untuk kelompok tikus yang berbeda.

	DOSIS/HARI		
	KELOMPOK 1	KELOMPOK 2	KELOMPOK 3
Siprofloksasin	2mg	6mg	18mg

Sediaan yang digunakan adalah tablet siprofloksasin generik 500 mg. Tablet mula-mula digerus sampai halus, kemudian dilarutkan dalam 100 ml air. Masing-masing tikus ditimbang berat badannya, setelah itu dilakukan pemberian obat siprofloksasin dengan dosis dihitung sesuai berat badan masing-masing tikus.

Untuk pelarutan obat: Tiap tablet dilarutkan dalam 100 ml air, 1 tablet = 500 mg
 500 mg/100ml air
 1mg = 100/500 = 1/5 = 0,2 ml air

Pemberian :

Obat siprofloksasin diberikan dalam 2 dosis dan diberikan peroral melalui tube nasogastrik yang disambung dengan semprit.

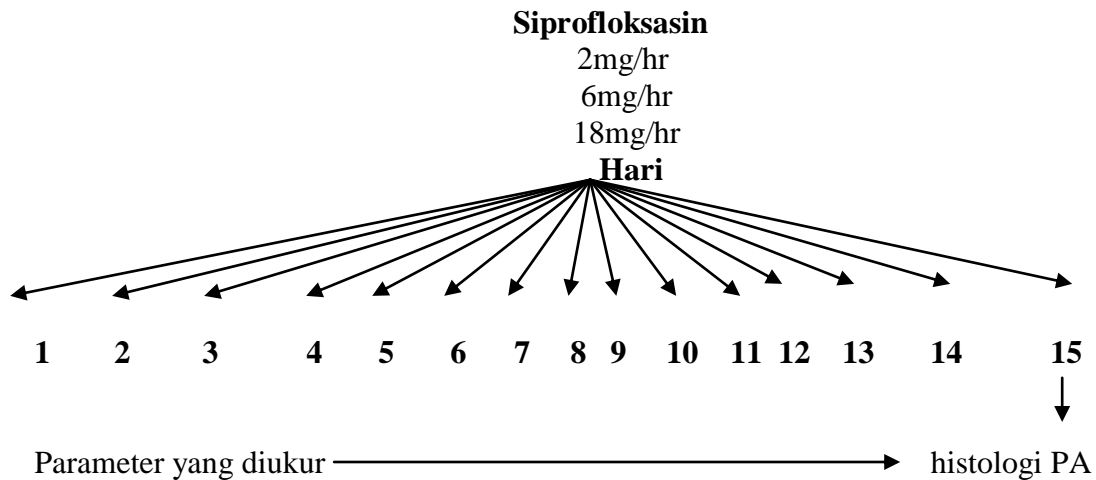
Jumlah tikus wistar yang digunakan 12 ekor, dan dibagi dalam 4 kelompok perlakuan:

- Kelompok I:
Kelompok kontrol terdiri dari 3 ekor tikus wistar tanpa diberi

- siprofloksasin.
- **Kelompok II:**
Kelompok yang diberi siprofloksasin, dengan dosis 2mg/hr, terdiri dari 3 ekor wistar
- **Kelompok III:**
Kelompok yang di beri siprofloksasin dengan dosis 6mg/hr terdiri dari 3 ekor wistar.
- **Kelompok IV:** kelompok yang diberikan siprofloksasin dengan dosis 18mg/hr, terdiri dari 3 ekor wistar.

Tabel 2. Dosis siprofloksasin yang di berikan setelah dilarutkan dalam air

No.	Kelompok perlakuan	Dosis siprofloksasin	Pelarutan	Dosis yang diberikan (ml)
1	I	2 mg	0,2	0,4
2	II	6 mg	0,2	1,2
3	III	18 mg	0,2	3,6



keterangan:

- hari 1 – 14 perlakuan pada masing- masing hewan coba
- hari 15 terminasi hewan coba kelompok kontrol dan perlakuan, kemudian dilakukan eksisi sendi lutut untuk pemeriksaan histopatologi kartilago sendi lutut.

HASIL PENELITIAN

Dari tikus kontrol dan perlakuan yang diterminasi, telah dibuat sediaan mikroskopik yang diambil dari sendi lutut kanan belakang. Hasilnya adalah sebagai

berikut:

Gambaran mikroskopik kartilago sendi lutut

- Pada tikus kontrol, secara mikros-

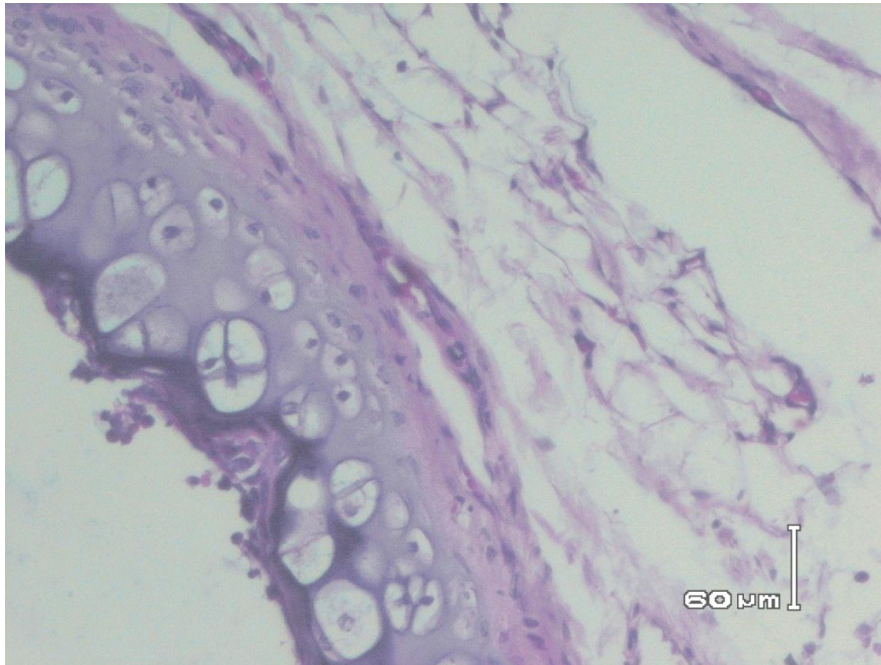
kopik gambaran kartilago sendi lututnya normal yaitu terdiri dari zona superficial (zona tangensial) membentuk permukaan licin dan bertautan dengan kavum sinovial sendi, zona tengah (zona transisional), zona dalam (zona radial) dan zona kalsifikasi. Tampak sel rawan sendi (kondrosit) yang kecil dan bulat terletak paralel terhadap permukaan. Kondrosit pada zona yang lebih dalam lebih besar, lebih bulat, dan tersusun dalam kolom vertikal yang dikelilingi oleh matriks periseluler (gambar 1).

- Pada tikus perlakuan kelompok I dengan pemberian siprofloksasin do-

sis 2 mg/hari.

Secara mikroskopik terlihat sama dengan tikus kontrol (gambar 2)

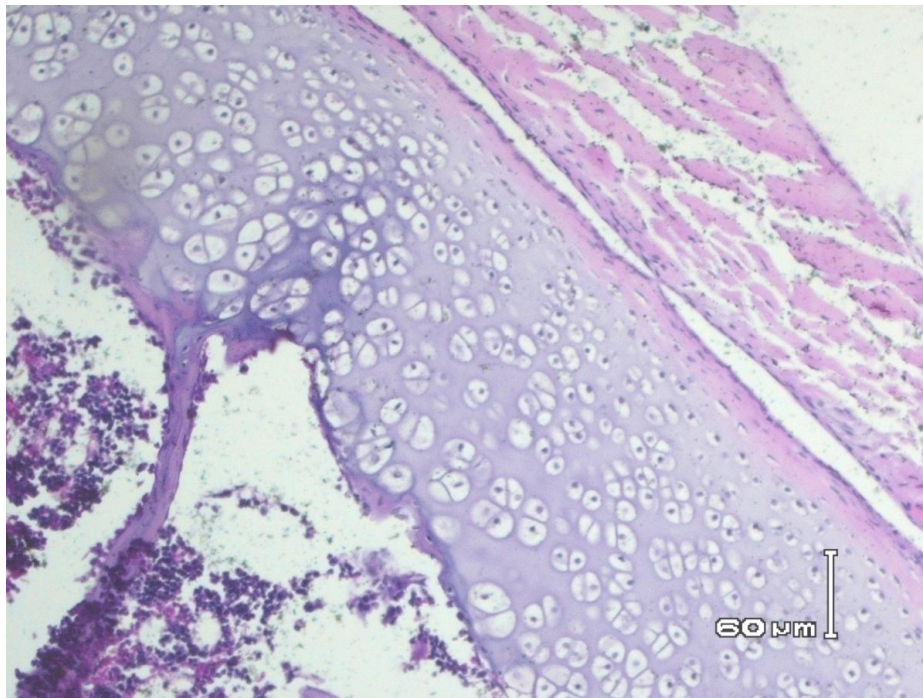
- Pada tikus perlakuan kelompok II dengan pemberian siprofloksasin dosis 6 mg/hari, secara mikroskopik masih sama dengan gambaran tikus kontrol (gambar 3)
- Pada tikus perlakuan kelompok III dengan pemberian siprofloksasin dosis 18 mg/hari, mikroskopik terlihat adanya pembengkakan matriks disertai degradasi kondrosit secara fokal (gambar 4 dan 5).



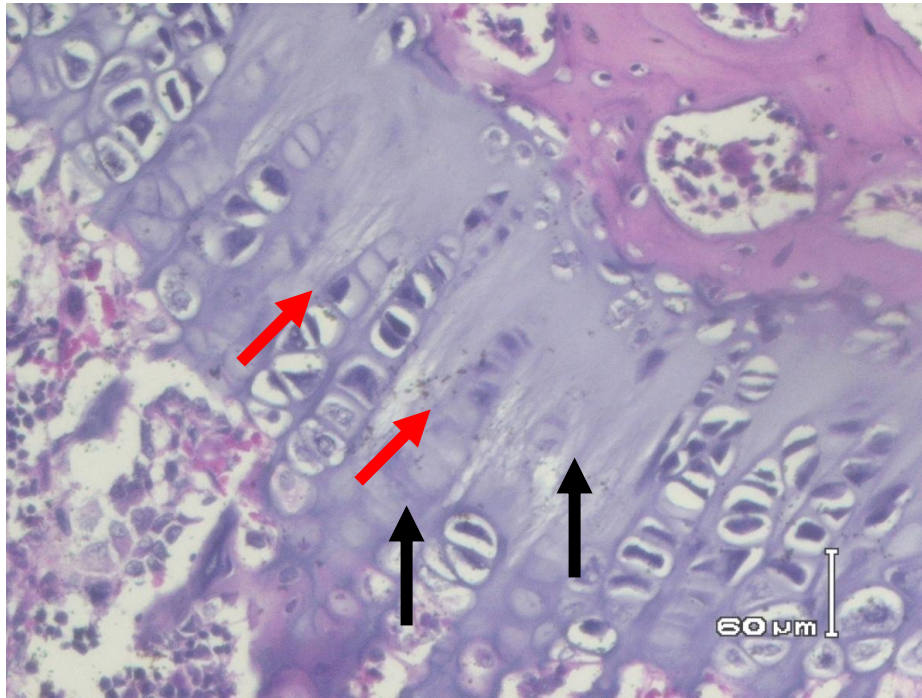
Gambar 1. Foto mikroskopik sendi lutut tikus kelompok kontrol (pembesaran 20x10x3R). Tampak: Zona superficial, zona tengah, zona dalam (panah hijau), zona kalsifikasi (panah hitam)



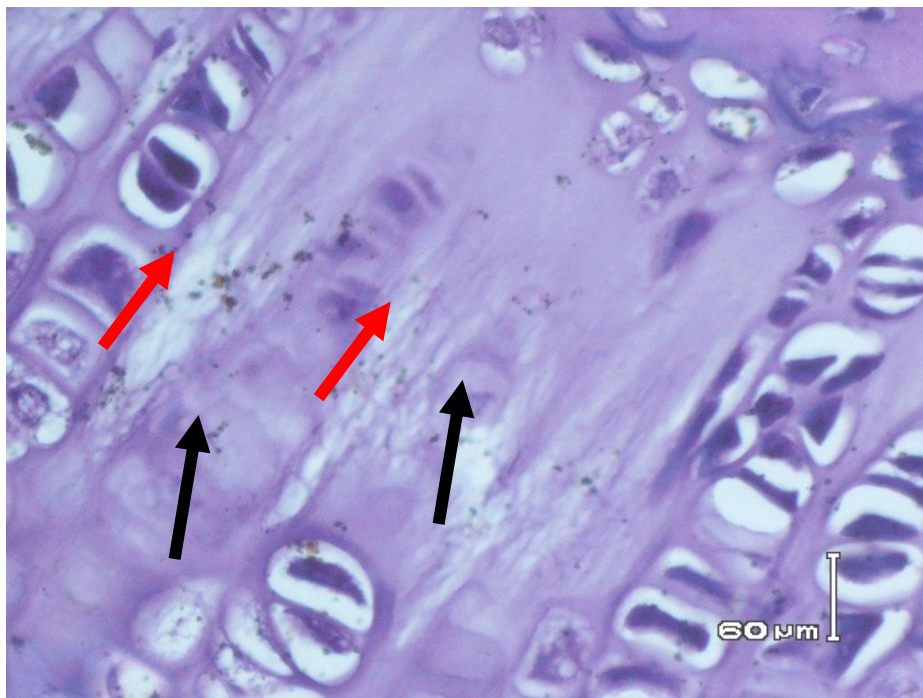
Gambar 2. Foto mikroskopik sendi lutut tikus kelompok perlakuan I (pembesaran 20x10x3R)



Gambar 3. Foto mikroskopik sendi lutut tikus kelompok II (pembesaran 10x10x3R).



Gambar 4. foto makroskopik sendi lutut kelompok perlakuan III (pembesaran 20x10x3R) . tampak pembengkakan matriks (panah merah) dan degradasi kondrosit (panah hitam).



Gambar 5. Foto mikroskopik sendi lutut tikus perlakuan kelompok III (pembesaran 40x10x3R). tampak pembengkakan matriks (panah merah) disertai degradasi kondrosit (panah hitam).

PEMBAHASAN

Pemberian siprofloksasin pada anak yang berusia kurang dari 18 tahun merupakan kontra indikasi karena dapat mengganggu pertumbuhan epifisis dan merusak sendi-sendi penahan beban. Hal ini telah dibuktikan melalui studi pada hewan coba.^{1,3-5}

Kartilago sendi lutut merupakan struktur internal yang kompleks, sama seperti kartilago hialin lainnya¹³. Kartilago sendi lutut terdiri dari 4 zona yaitu: zona superfisial (tangensial), zona tengah (transisional), zona dalam (zona radial), dan zona kalsifikasi. Dari zona yang kurang terdemarkasi ke zona yang paling superfisial membentuk permukaan yang licin dan bertautan dengan kavum sinovial sendi. Kondrosit yang kecil dan bulat terletak pada permukaan, sedangkan kondrosit yang lebih dalam berukuran lebih besar, lebih bulat, dan tersusun dalam kolom yang vertikal. Zona kalsifikasi mengandung kartilago yang terkalsifikasi, yang memisahkan kartilago hialin dari tulang subkondral. Istilah kondron meliputi kondrosit, matriks periseluler, dan tentorialnya. Karena tidak terdapatnya perikondrium, maka kartilago artikuler merupakan varian dari kartilago hialin yang terdapat pada tempat lain, seperti pada trakea, septum nasal, dan laring¹⁴.

Kartilago sendi dibentuk oleh kondrosit (sel rawan sendi) dan matriks kartilago sendi. Kondrosit berfungsi menyintesis dan memelihara matriks kartilago sehingga fungsi bantalan rawan sendi tetap terjaga dengan baik. Matriks kartilago sendi terutama terdiri dari air, proteoglikan, dan kolagen. Proteoglikan merupakan molekul kompleks yang tersusun atas inti protein dan molekul glikosaminoglikan. Glikosaminoglikan yang menyusun proteoglikan terdiri atas keratin sulfat, kondroitin-6-sulfat, dan

kondroitin-4-sulfat. Bersama-sama dengan asam hialuronat, proteoglikan membentuk agregat yang dapat menghisap air dari sekitarnya sehingga mengembang sedemikian rupa dan membentuk bantalan yang baik sesuai dengan fungsi rawan sendi.^{13,15,16}

Pada penelitian ini tikus kontrol secara mikroskopik menunjukkan struktur kartilago hialin yang normal, tampak susunan kondrosit yang masih normal dengan kondrosit yang masih tersusun rapih dan paralel dengan besar yang normal, tersusun secara vertikal, dan dikelilingi oleh matriks periseluler (gambar 1).

Kelompok tikus yang diberikan siprofloksasin dengan dosis 2 mg/hari memperlihatkan gambaran sendi yang masih normal, seperti pada tikus kontrol (gambar 2). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada dosis normal tidak terjadi lesi sendi dalam jangka waktu pendek. Lesi akan terjadi pada pemakaian dengan waktu yang lebih panjang.^{7,11}

Kelompok tikus yang diberikan siprofloksasin dengan dosis 6 mg/hari, memperlihatkan gambaran yang sama dengan tikus kontrol (gambar 3), belum terjadi degradasi kondrosit. Hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa penelitian pada anjing muda dengan dosis 3 kali normal telah didapatkan adanya tanda-tanda arthropati berupa degradasi kondrosit.¹¹

Kelompok tikus yang diberikan siprofloksasin dengan dosis 18 mg/hari memperlihatkan perubahan morfologi struktur kartilago secara fokal berupa pembengkakan matriks dan degradasi kondrosit yaitu inti kondrosit tidak tampak dan membran sel tidak jelas. (gambar 4 dan 5). Hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada dosis yang tinggi siprofloks-

sasin dapat mempengaruhi struktur histologik dari kartilago articular, hal ini terlihat dengan adanya perubahan morfologi pada kondron kartilago sendi, kondrosit dan matriks periselular terjadi secara difus dan persisten.⁶⁻⁸ Pada penelitian ini perubahan pada kartilago hanya terjadi fokal, hal ini dipengaruhi oleh faktor bias seperti usia tikus, dan waktu pemberian siprofloksasin. Meskipun perubahan morfologik kartilago tikus wistar hanya terjadi fokal hal ini telah membuktikan bahwa siprofloksasin dapat menyebabkan kerusakan pada kartilago sendi penahan beban pada tikus dengan merusak kondrosit sendi dan matriksnya.^{2,3,4,5,7} Berdasarkan kepustakaan disebutkan bahwa pemberian siprofloksasin dapat menyebabkan defisiensi magnesium yang berperan penting pada kerusakan kolagen tipe II dengan diperantarai oleh *cation-dependent integrin receptors* (suatu kelompok protein transmembran yang menghubungkan matriks intrasel dan sitoskeleton intasel dengan demikian merusak struktur dari kondrosit sehingga mengakibatkan kerusakan matriks rawan sendi, dan mengakibatkan terjadi erosi pada kartilago sendi tersebut.^{13,17,18,19,20}

KESIMPULAN

Pemberian siprofloksasin secara oral dosis 18 mg/hari selama 14 hari pada tikus wistar ternyata menyebabkan perubahan morfologi secara fokal pada kartilago sendi lutut berupa degradasi kondrosit dan pembengkakan matriks kartilago. Sedangkan pada dosis 2 mg dan 6 mg belum memperlihatkan perubahan morfologi kartilago.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Gunawan SG.** Farmakologi dan Terapi; edisi 5. Jakarta: Gaya Baru, 2007: 718-719.

2. Anonym. <http://www.lexi-comp.com>. Last modified February 2009.
3. **Madigan L.** State of Illinois. www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05p0205/05p-0205-cp00001-01-vol1.pdf - 05-31-2005. Last modified May 2005.
4. **Medication Guide.** Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. [www.fda.gov/cder/drug/infopage/cipro/ciprofloxacinaMG %20 2008.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cipro/ciprofloxacinaMG%202008.pdf) - 01-21-2009. Revised September 2008.
5. **CIPRO[®] Tablets and Oral Suspension.** Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Cipro_PI.pdf - 06-27-2006. Revised 2004.
6. **C Förster, K Kociok, M Shakibaei, HJ Merker,** R. Archives of Toxicology, Springer. www.springerlink.com/index/E6JP2370121X1373.pdf: 2004
7. **E von Keutz, C Rühl-Fehlert, W Drommer, Martin rosenburch.** Effect of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs and after a- 5 month treatment free period. <http://www.springerlink.com/content/rkee73qqvvp7jq2m>. Published online: 10 March 2004
8. **E von Keutz, C Rühl-Fehlert, W Drommer, Martin rosenburch.** Archives of Toxicology: Springer, Volume 78, Number 7, July 2004 , pp. 418-424(7)
9. **Oseph Bertone, Linda J. I.** Horspool. Equine clinical pharmacology: Elsevier Saunders, 2004:41-42
10. **H. A. B. Mulhaupt, PhD, J. C. Alvarez, MD, P. A. Rafferty, BS, M. J. Warhol, MD and R. D. Lackman, MD.** Fluoroquinolone's Effect on Growth of Human Chondrocytes and Chondrosarcomas. http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/83/2_suppl_1/S56. update 2009
11. **J. Mohanasundaram, Shantha Mohanasundaram.** Effect of Duration of Treatment on Ciprofloxacin Induced Arthropathy in Young Rats.

- www.fda.gov/Drugs/.../ucm130712.htm.update 30 april 2009.
12. **Allan R. Ronald, Don E. Low.** Fluoroquinolon antibiotics: Springer, 2003: 1-11,168.
 13. Buku ajar ilmu penyakit dalam; edisi 4. jakarta:departemen ilmu penyakit dalam Universitas Indonesia, Juni 2006: 1085-1086.
 14. Anonim.http://images.google.co.id/images?hl=id&rlz=1C1CHMA_idID335ID335&um=1&sa=1&q=gambaran+histologi+sendi+lutut&btnG=Telusuri+gambar&aq=f&oq=.2009
 15. **Kumar, Abbas, Fausro. Robbins and cotran.** Patologyc basic of disease; 7th ed. Elsiviers saunders, 2004:1274-1278.
 16. **Rosai and Ekermans.** Surgical Patology; 9th ed: Elsevier Saunders, volume one B.2004: 2137-2139.
 17. **David C. Hooper, Ethan Rubinstein.** Quinolone antimicrobial agents. <http://books.google.co.id/books?id=bsVJKmbtgbMC&pg=PA411&lpg=PA411&dq=ciprofloxacin+-+mechanism+-+arthropathy+->: Last modified 2003.
 18. **Egerbacher M, Seiberl G, Wolfesberger B, and Walter I.** Ciprofloxacin causes cytoskeletal changes and detachment of human. <http://www.labmeeting.com/paper/23285441/egerbacher-2000-ciprofloxacin-causes-cytoskeletal-changes-and-detachment-of-human-and-rat-chondrocytes-in-vitro>. Last modified jan 2000 .
 19. **Egerbacher M, Wolfesberger B, Walter I, and Seirberl G.** Integrins mediate the effects of quinolones and magnesium deficiency. <http://www.labmeeting.com/paper/23165260/egerbacher-1999-integrins-mediate-the-effects-of-quinolones-and-magnesium-deficiency-on-cultured-rat-chondrocytes>.update 2009
 20. **Walter I, Egerbacher M, Wolfesberger B, and Seiberl G.** Confocal laser scanning microscopy of chondrocytes in vitro: cytoskeletal changes after quinolone treatment. <http://www.labmeeting.com/paper/22737754/walter-1998-confocal-laser-scanning-microscopy-of-chondrocytes-in-vitro-cytoskeletal-changes-after-quinolone-treatment>. update 2009
 21. **Richard K. Root, Francis Waldvogel.** Clinical infectious diseases. <http://books.google.com/books?id=zvCOpi ghJggC&pg=PA311&lpg=PA311&dq=ciprofloxacin+-+mechanism+>.Update 2009