JURNAL KEDOKTERAN DIPONEGORO
Volume 5, Nomor 4, Oktober 2016
Online : http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/medico
ISSN Online : 2540-8844

PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT

Firly Syah Putra[1], Saebani[2], Gatot Suharto[2]
[1] Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2] Staf Pengajar Ilmu Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Metanol merupakan alkohol yang paling sederhana. Metanol sering disalahgunakan sebagai pengganti alkohol berupa minuman oplosan karena harganya yang murah. Penyalahgunaan metanol ini menyebabkan keracunan yang berbahaya bagi tubuh dan menyebabkan kematian.
Tujuan : Untuk mengetahui efektivitas pemberian ranitidin terhadap tingkat kerusakan gaster tikus wistar yang diinduksi metanol dosis bertingkat**.**
Metode : Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test only control group design*.. Jumlah sampel adalah 35 ekor mencit dengan kriteria tertentu, dibagi menjadi 7 kelompok. 1 kelompok sebagai kontrol negatif, tidak diberi perlakuan, 3 kelompok sebagai kontrol potsitif, diberi metanol dosis bertingkat. 3 kelompok sebagai perlakuan, diberi metanol dosis bertingkat dan ranitidin. Pemberian metanol dilakukan secara oral dengan sonde lambung. Sedangkan pemberian Ranitidin dilakukan secara intraperitoneal dengan spuit 1 jam setelah pemberian metanol. Uji statistik menggunakan uji Kruskal Wallis dan uji Mann-Whitney.
Hasil : Pada uji Mann-Whitney antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Pada perbandingan kelompok II dan V tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,55$). Selain itu, perbandingan kelompok III dan VI tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,747$). Akan tetapi, perbandingan kelompok IV dan VII didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,012$), namun tidak sesuai dengan hipotesis.
Kesimpulan : Pemberian ranitidin pada tikus wistar setelah dipaparkan metanol dosis bertingkat tidak dapat mencegah efek toksik metanol pada gaster tikus wistar.
Kata kunci : metanol, ranitidin, gambaran histopatologi gaster.

ABSTRACT

EFFECT OF GIVING RANITIDIN TO HISTOPATOLOGY OF RAT'S GASTRIC AFTER GIVEN OF DOSE-RISE METHANOL

Background : Methanol is the simplest alcohol . Methanol is often misused as a substitute for alcohol in the form of drinks adulterated because the price is cheap. Abuse of this methanol poisoning is harmful to the body and cause death .
Aim : To determine the effectiveness of ranitidine against gastric damage level Wistar rats induced dose -rise methanol .
Methods : This research is a research laboratory experimental research design with post test only control group design. The number of samples was 35 mice with certain criteria , divided into 7 groups . 1 group as a negative control , untreated , as a positive control 3 groups , was

given a dose of methanol -rise , as a treatment 3 groups, given methanol multilevel dose and ranitidine . Giving methanol done orally with a gastric sonde . While the provision of Ranitidine was injected intraperitoneally with a syringe 1 hour after giving methanol. Statistical test using the Kruskal Wallis and Mann - Whitney test .
Results : At the Mann-Whitney test between the negative control group to the treatment groups there were significant differences ($p < 0.05$) . In the comparison group II and V is not found significant difference ($p = 0.55$) . In addition , the comparison group III and VI is not found significant difference ($p = 0.747$) . However, a comparison group IV and VII obtained significant difference ($p = 0.012$) , but not in accordance with the hypothesis .
Conclusion : Giving ranitidine in Wistar rats after exposed to graded doses of methanol can not prevent the toxic effects of methanol on Wistar rat gastric .
Keywords : methanol , ranitidine , gastric histopathologic pictures.

PENDAHULUAN

Metanol merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH3OH, berat molekul 32,04, titik didih 64,6°C (147°F), bersifat ringan, mudah menguap, tidak berwarna, mudah terbakar, beracun dan berbau khas. Metanol digunakan sebagai bahan penambah bensin, bahan pemanas ruangan, pelarut industri pada larutan fotokopi, serta sebagai bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein.[1,2]

Penyalahgunaan metanol ini menyebabkan keracunan yang berbahaya bagi tubuh dan menyebabkan kematian. Metanol sering dipakai sebagai pengganti alkohol berupa minuman oplosan karena harganya yang murah.[3] Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), untuk alkohol dan kesehatan pada tahun 2011 disebutkan bahwa sebanyak 320 ribu orang pada usia 15-29 tahun meninggal dunia setiap tahunnya terkait dengan metanol.

Penyerapan golongan alkohol adalah di sepanjang gastrointestinal terutama gaster. Metanol termasuk bahan kimia golongan alkohol primer.[6,7] Telah diketahui bahwa alkohol mempunyai efek lokal terhadap gaster. Konsumsi alkohol akan meningkatkan sekresi lambung dan merubah sawar mukosa, dengan demikian akan meningkatkan risiko terjadinya gastritis. Semakin tinggi dosis alkohol maka semakin banyak sel gaster yang mengalami kerusakan.[8]

Ranitidin adalah antagonis reseptor H2 reversibel kompetitif, yang biasa digunakan untuk mengobati ulkus peptikum, penyakit gastroesophageal reflux sindrom, Zollinger-Ellison dan gangguan terkait. Ini adalah obat ditoleransi dengan baik biasanya dengan efek samping ringan seperti efek samping gastrointestinal, sakit kepala atau mengantuk; memiliki

insiden yang sangat rendah dari reaksi anafilaksis.[9] Ranitidin memiliki kemampuan untuk menginhibisi *enzim alcohol dehydrogenase* yang akhirnya mengurangi efek dari toksisitas metanol secara sistemik.[10] Oleh karena itu penulis perlu melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi gaster tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (UNNES) untuk perlakuan pada hewan coba dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soeratno Gemolong Sragen pada bulan Maret 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan sebanyak 35 ekor sebagai objek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu tikus wistar jantan, umur 2-3 bulan, sehat dan aktif, berat 150-250 gram, serta tidak terdapat kelainan anatomi. Sampel dieksklusi jika mati saat adaptasi. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *allocation random sample*. Sampel kemudian dibagi menjadi 7 kelompok, masing-masing kelompok 5 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol, 3 kelompok pemberian metanol dosis, 3 kelompok pemberian metanol dosis bertingkat dan ranitidin. Dosis metanol yang digunakan adalah ¼ x LD-100, ½ x LD-100 dan 1x LD-100 per oral dengan sonde lambung. Sedangkan dosis ranitidin yang digunakan adalah 30mg/kgBB *single dose* per oral intraperitoneal 1 jam setelah pemberian metanol.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah metanol dosis bertingkat dan ranitidin. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi mukosa gaster tikus wistar. Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh dari pembacaan hasil pemeriksaan histopatologi gaster tikus wistar. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro-Wilk*. Karena diperoleh distribusi tidak normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik non-parametrik *Kruskal wallis*, dilanjutkan dengan uji statistik *Mann whitney*.

HASIL

Tabel 1. Analisis Deskriptif

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Maximum	Minimum
K0	5	0,00	0,000	0,00	0,00
K1	5	1,48	0,363	2,00	1,00
K2	5	2,40	0,200	2,60	2,20
K3	5	3,36	0,261	3,60	3,00
P1	5	1,96	0,297	2,40	1,60
P2	5	2,48	0,502	3,20	1,80
P3	5	3,92	0,179	4,00	3,60
Total	35	2,23	1,232	4,00	0,00

Tabel 2. Uji normalitas

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
LPMean	,108	35	,200*	,929	35	,027

Dari tabel uji normalitas, didapatkan distribusi data yang tidak normal (p< 0,05), sehingga bisa dilanjutkan uji beda dengan menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann whitney*.

Tabel 3. Uji *Kruskal Wallis*

	Kelompok	N	Mean Rank	P
Rerata	Kontrol Negatif	5	3,00	0,001*
	Kontrol Positif 1	5	8,90	
	Kontrol Positif 2	5	19,70	
	Kontrol Positif 3	5	27,90	
	Perlakuan1	5	13,70	
	Perlakuan2	5	20,00	
	Perlakuan3	5	32,80	
	Total	35		

*Signifikan p < 0,05

Tabel 4. Uji *Mann Whitney* 1

Kelompok	K0	K1	P1
K0	-	0,005*	0,005*
K1	0,005*	-	0,055
P1	0,005*	0,055	-

* Signifikan p < 0,05

Hasil uji *Mann Whitney* pertama didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 1 (P1) dengan kelompok negatif (K0). Tetapi, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 1 (P1) dengan kelompok Kontrol positif 1 (K1).

Tabel 5. Uji *Mann Whitney* 2

Kelompok	K0	K2	P2
K0	-	0,005*	0,005*
K2	0,005*	-	0,747
P2	0,005*	0,747	-

* Signifikan p < 0,05

Hasil uji *Mann Whitney* kedua didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 2 (P2) dengan kelompok negatif (K0). Tetapi, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 2 (P2) dengan kelompok Kontrol positif 2 (K2).

Tabel 6. Uji *Mann Whitney* 3

Kelompok	K0	K3	P3
K0	-	0,005*	0,004*
K3	0,005*	-	0,012*
P3	0,004*	0,012*	-

* Signifikan p < 0,05

Hasil uji *Mann Whitney* ketiga didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 3 (P3) dengan kelompok negatif (K0). Selain itu, didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok Perlakuan 3 (P3) dengan kelompok Kontrol positif 3 (K3). Namun tidak sesuai dengan hipotesis.

PEMBAHASAN

Penelitian ini membandingkan perbedaan gambaran histopatologis gaster tikus wistar yang diberi paparan metanol dosis bertingkat, metanol dosis bertingkat dan ranitidin, serta kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan. Sampel penelitian ini adalah 35 ekor tikus wistar berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Tikus wistar tersebut dibagi kedalam 7 kelompok, masing-masing 5 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol, 3 kelompok pemberian metanol dosis, 3 kelompok pemberian metanol dosis bertingkat dan ranitidin. Dosis metanol yang digunakan adalah ¼ x LD-100, ½ x LD-100 dan 1x LD-100 per oral dengan sonde lambung. Sedangkan dosis ranitidin yang digunakan adalah 30mg/kgBB *single dose* per oral intraperitoneal 1 jam setelah pemberian metanol.

Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan gambaran histopatologi gaster tikus wistar yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan perlakuan. Sedangkan untuk perbandingan kelompok K1 dengan P1 serta K2 dengan P2 tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Namun, perbandingan kelompok K3 dengan P3 didapatkan perbedaan yang signifikan. Akan tetapi, tidak sesuai dengan hipotesis.

Metanol diabsorbsi di sepanjang traktus gastrointestinal. Setelah diabsorbsi, kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali jaringan lemak dan tulang. Metanol didistibusikan secara luas dalam cairan tubuh dengan volume distribusi 0,6L/kg. Pendistribusian metanol berlangsung cepat pada jaringan tubuh dan kadar puncaknya dalam darah dapat tercapai 30-90 menit setelah paparan.[17] Sedangkan kadar puncak ranitidin dalam plasma dicapai dalam 1-3 jam, 15% dari ranitidin akan terikat oleh protein plasma.[20] Pada penelitian ini digunakan dosis metanol yang sangat tinggi, sehingga gaster yang merupakan tempat absorbsi utama alkohol langsung terkena efek lokal yang ditimbulkan metanol. Selain itu, dengan distribusi yang cepat dan dosis yang sangat tinggi, toksisitas metanol sudah menimbulkan kerusakan sel gaster sebelum ranitidin mulai diberikan (Ranitidin diberikan 1 jam setelah pemberian metanol). Sehingga efek pemberian ranitidin sudah tidak optimal karena sel-sel gaster sudah mengalami kerusakan. Hal ini memungkinkan hasil gambaran histopatologi kelompok perlakuan tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif. Selain itu tingkat regenerasi sel gaster dan kerentanan gaster masing-masing tikus juga berpengaruh terhadap gambaran histopatologi gaster.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yang dipengaruhi oleh kemungkinan kesalahan dalam teknik pemberian perlakuan, pengambilan organ gaster, pengolahan jaringan dan pembuatan preparat histopatologis. Untuk kondisi kandang tikus yaitu kurang ideal dan faktor stres tikus itu sendiri. Selain itu adanya kerentanan dan daya tahan tubuh tikus yang berbeda-beda. Pada pemberian metanol yang tidak bisa diekskresikan apabila dihambat oleh ranitidin sehingga bisa menimbulkan efek toksik dalam tubuh itu sendiri. Untuk pemberian ranitidin sendiri kurang tepatnya waktu pemberian dan jumlah dosis ranitidin sehingga kurang mampu menghambat metanol LD-100 bertingkat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ranitidin pada tikus wistar setelah dipaparkan metanol dosis bertingkat tidak dapat mencegah efek toksik metanol pada gaster tikus wistar. Sehingga kelompok perlakuan tetap mengalami kerusakan jaringan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan cara, waktu dan dosis pemberian ranitidin dan metanol yang lebih bervariasi. Selain itu, perlu diadakan penelitian lebih lanjut dengan meneliti organ lain seperti: hepar, ginjal, jantung, paru, otak dll. Serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan hewan coba spesies lebih tinggi seperti kelinci atau kera.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada bapak Saebani, S.KM, M.Kes selaku dosen pembimbing 1 serta dr. Gatot Suharto, Sp. F, M.Kes, DFM, S.H selaku dosen pembimbing 2 dalam menyusun karya tulis ilmiah, dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp. KF selaku ketua penguji, dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp.M selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Modi's. Medical Jurisprudence and Toxicology. In:Alcohol Intoxication 18th edition.
2. Bertram G Katzung (1998), Alkohol. *Farmakologi Dasar dan Klinik edisi VI*, EGC, PP.369-379.
3. Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants March 1999 ACUTE TOXICITY SUMMARY METHANOL. 1999;(March):199-206.
4. Katzung, B. Farmakologi dasar dan klinik. 4th ed. Jakarta: EGC; 1997.
5. Kumar R. Buku ajar patologi. 7th ed. Jakarta: EGC; 2007.
6. Pan J, He S, Xu H, Zhan X, Yang X, Xiao H, et al. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury. World J Gastroenterol. 2008; 14(38):5857-67.
7. Papp E, Leergaard B, Calabrese E, Johnson G, Bjaalie J. Waxholm space atlas of the sprague dawley rat brain. National Institutes of Health Public.
8. Paulsen F, Waschke J. Sobotta atlas of human anatomy Volume 1 Head, Neck, Upper Limb. 14th Ed. Putz R, Pabst R, editors. Bedoui S, translation. Germany, Elsevier; 2006.
9. Epker JL, Bakker J. *Accidental Methanol Ingestion.*
10. FKUI DF. *Farmakologi & Terapi UI*. 5th ed. jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.