

Media Medika Muda

Copyright©2017 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 2, Nomor 1

ARTIKEL ASLI

Januari – April 2017



PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU DAN LAMBUNG TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN METHANOL DOSIS BERTINGKAT

Saebani

*THE EFFECT OF RANITIDINE ADMINISTRATION TO HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF
WISTAR'S LUNG AND STOMACH IN GRADED DOSE OF METHANOL ADMINISTRATION*

ABSTRACT

Background: The formic acid is the end result of methanol metabolism that is toxic to the body. Ranitidine is effective as an inhibitor of alcohol dehydrogenase in gaster and aldehyde dehydrogenase in liver. This research is aimed to know the effect of ranitidine administration in methanol intoxication in lung and stomach.

Methods: The 35 male Wistar divided into 7 groups with 5 rats each. There were 3 treatment, 3 positive control and 1 negative control groups. The 3 treatment and 3 positive control groups were given methanol in graded dose. The treatment group was also given by ranitidine intraperitoneally. In the end of study, the stomach and lung were taken for a histopathological analysis. A Mann Whitney test was done to analyse the differences between groups.

Results: In lungs, there are no significant difference between positive control and treatment groups, but K2 vs P2 was significantly different. The P2 has the most mild septum destruction, but K0 vs K2 not. The P3 has the most medium septum destruction. There is no significant inflammation cell infiltration between all positive control and treatment groups. In stomach, there was no significant difference between treatment and positive control groups with the same dose, except in K2 and P3. All treatment groups has significant difference with K0.

Conclusion: The ranitidine injection before methanol administration may not prevent or inhibit the destruction stomach and liver microscopically, but there were a significant differences on the grade.

Key words: Ranitidine, histopathological changes of lung, stomach, graded dose of methanol administration

ABSTRAK

Latar belakang: Asam format merupakan hasil akhir metabolisme methanol bersifat toksik terhadap tubuh. Ranitidine terbukti efektif sebagai inhibitor enzim *alcohol dehydrogenase* pada gaster dan *aldehyde dehydrogenase* pada hepar. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian ranitidin pada kasus intoksikasi methanol pada organ paru dan gaster.

Metode: Sebanyak 35 ekor tikus wistar jantan dibagi 7 kelompok, masing-masing 5 ekor, yaitu; 3 perlakuan, 3 kontrol positif dan 1 kontrol negatif. Ketiga kelompok perlakuan dan kontrol positif diberi methanol dosis bertingkat. Kelompok perlakuan diberi ranitidin secara intraperitoneal. Pada akhir studi, organ lambung dan paru dianalisis gambaran histopatologi. Dilakukan uji *Mann Witney* untuk menilai adanya perbedaan antar kelompok.

Hasil: Pada organ paru ada perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis paru antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan, namun kelompok K2 vs P2 berbeda bermakna. Gambaran destruksi septum ringan terbanyak pada P2, sedangkan K0 dan K2 tidak ada. Gambaran destruksi septum sedang terbanyak pada K2. Gambaran destruksi septum berat terbanyak pada P3. Terdapat perbedaan tidak bermakna infiltrasi radang antar semua kontrol positif dengan perlakuan. Gambaran gaster antara perlakuan dan kontrol positif pada dosis metanol yang sama tidak didapat perbedaan, kecuali antara K2 vs P3. Gambaran paru dan lambung pada seluruh perlakuan didapat perbedaan bermakna dengan K0.

Simpulan: Pemberian ranitidin pada tikus yang sebelumnya telah diberi methanol tidak mencegah terjadinya kerusakan paru dan gaster, namun ada perbedaan bermakna pada derajat kerusakannya.

Kata kunci: Ranitidin, histopatologi paru, gaster, methanol dosis bertingkat

Instalasi Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Diponegoro Semarang

PENDAHULUAN

Penggunaan methanol pada umumnya adalah sebagai pendingin, bahan bakar, pelarut, serta bahan tambahan pada pembuatan ethanol. Sama seperti ethanol, methanol dimetabolisme oleh enzim *alcohol dehydrogenase*, namun pada metabolisme methanol terdapat hasil akhir berupa asam format yang sangat beracun bagi tubuh manusia. Metabolisme asam format dipengaruhi oleh kadar asam folat dalam tubuh. Kadar asam folat pada tubuh primata rendah dibandingkan hewan lainnya, oleh sebab itu maka asam format berakumulasi pada tubuh primata saat intoksikasi methanol dan menyebabkan asidosis metabolik pada tahap awal intoksikasi methanol. Pada tahap lanjut, terdapat juga akumulasi asam laktat umumnya karena adanya inhibisi format pada rangkaian respirasi. Hipoksia jaringan disebabkan oleh asam format menyebabkan terjadinya toksisitas okular dan umum.¹

Methanol sering disalahgunakan sebagai pengganti ethanol dalam pembuatan minuman, karena harganya yang relatif murah. Data dari *World Health Organization* menyebutkan 320.000 orang setiap tahunnya meninggal akibat keracunan methanol, dengan usia rata-rata termasuk usia produktif yaitu 15-29 tahun. Data dari The Australian 2009 disebutkan 45% keracunan metanol dengan 25% terjadi kematian di Bali dan Lombok tahun 2009 dan di Makassar terjadi 5% keracunan metanol dengan 3% terjadi kematian. Di Jawa Tengah, data dari Polrestabes Semarang menyebutkan total korban yang meninggal akibat minuman alkohol oplosan hingga Juni 2010 mencapai 15 orang.

Methanol mengakibatkan terganggunya fungsi berbagai organ tubuh. Methanol diserap dalam sistem pencernaan dan dimetabolisme di gaster dan hati. Pada saat diserap di gaster, terjadi peningkatan sekresi enzim dalam gaster dan perubahan pada sawar mukosa gaster. Semakin tinggi konsentrasi methanol, maka semakin besar kerusakan pada sel epitel gaster. Di hepar, methanol dimetabolisme oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* dengan hasil akhir berupa asam format. Setelah menyebar secara sistemik, maka manifestasi yang paling umum adalah pada organ mata, sistem pernafasan dan sistem saraf pusat. Gejala keracunan metanol yang khas adalah asidosis metabolik yang membuat

pernafasan lebih cepat dan lebih dalam. Salah satu kumpulan manifestasi yang dapat terjadi pada organ paru adalah terjadinya *Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* Methanol relatif rendah toksisitasnya, namun hasil metabolisme berupa asam format yang merupakan penyebab utama terjadinya intoksikasi.²

Pada yang dilakukan oleh Muthuvel *et al* pada tahun 2006, dilakukan uji coba terhadap darah tikus yang diberi methanol dan disuntikkan bolus enzim format dehidrogenase sesudahnya. Hasilnya didapatkan eliminasi asam format yang signifikan dalam rentang waktu lima belas menit. Akan tetapi, sediaan bolus *aldehyde dehydrogenase* di Indonesia masih belum tersedia sehingga selama ini terapi yang diberikan adalah terapi yang bersifat suportif seperti pemberian oksigen, terapi cairan untuk mengurangi dehidrasi dan menurunkan racun di dalam tubuh, serta etanol sebagai penghambat enzim alkohol dehidrogenase. Namun pemberian ethanol tidak efektif untuk detoksifikasi bila metabolit berupa asam format telah terbentuk.³⁻⁴

Penelitian oleh Bakkary *et al* pada tahun 2010 menguji efektivitas Ranitidine sebagai inhibitor enzim *alcohol dehydrogenase* pada gaster dan *aldehyde dehydrogenase* pada hepar. Pada penelitian ini, Bakkary *et al* meneliti hasil analisis darah untuk pH dan bikarbonat, kadar asam format serta gambaran histopatologi anatomi retina tikus yang telah diberi methanol dan diberi ranitidine setelahnya. Hasilnya didapatkan asidosis metabolik yang terkoreksi, menurunnya kadar asam format dalam darah serta histopatologi anatomi menunjukkan adanya kerusakan yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵ Pada penelitian ini tidak dijelaskan bagaimana efek pemberian ranitidine pada kasus intoksikasi methanol pada organ lain yang juga terkenda dampak methanol, seperti paru-paru dan gaster. Atas dasar penelitian di atas maka peneliti melakukan peninjauan gambaran histopatologi anatomi organ paru dan gaster pada tikus wistar yang telah diberi methanol dengan dosis bertingkat serta diberi ranitidine sesudahnya.

METODE

Populasi yang diteliti pada penelitian ini adalah tikus Wistar. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah tikus Wistar yang diperoleh dari

Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Kriteria inklusi penelitian mencakup Tikus Wistar jantan, usia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, serta sehat dan tidak ada kelainan anatomi. Kriteria eksklusi mencakup Tikus Wistar yang mati sewaktu adaptasi, tikus dalam keadaan sakit atau tikus memiliki kelainan anatomi. Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan ketentuan WHO yaitu minimal lima ekor tikus pada masing-masing kelompok. Pada penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus Wistar yang dibagi dalam 6 (enam) kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol yang masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus wistar. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, Laboratorium Patologi Anatomi RS Soeratno Gemolong Sragen. Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Maret 2016. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *post test only control group design*.

Alat-alat yang digunakan untuk pemeliharaan tikus mencakup kandang tikus Wistar, sonde, pakan dan minum tikus wistar. Alat yang digunakan untuk mengambil organ Tikus Wistar mencakup : Pisau skapel, pinset bedah, gunting, botol-botol dan label. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan histopatologi anatomi mencakup : Mikroskop, *object glass*, *deckglass*, mikrotom, oven, cetakan paraffin, botol-botol serta label. Bahan untuk percobaan mencakup : Tikus wistar usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram, Methanol dosis bertingkat (1/4x LD-100, 1/2x LD-100, 1x LD-100), Ranitidin, Nitrous oksida serta larutan eter. Bahan untuk metode baku histologi pemeriksaan jaringan mencakup : Larutan Bouin, Larutan buffer formalin 10%, Paraffin, Albumi, Hematoksilin Eosin, Larutan Xylol serta Alkohol (Methanol) dengan konsentrasi bertingkat 30%, 40%, 50%, 70%, 80%, 90%, 96% dan Aquades.

Sejumlah 35 ekor tikus wistar jantan dilakukan adaptasi selama tujuh hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum *ad libitum*. Pada hari ke-8, sebelum diberi perlakuan tikus dipuaskan, kemudian tikus dibagi menjadi 7 kelompok yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Kemudian diberi tanda pada daerah yang berbeda yaitu kepala, punggung, perut, dan tanpa tanda. Selanjutnya masing-masing tikus ditimbang, dilakukan pengukuran suhu dan

pemeriksaan fisik dada meliputi inspeksi dan auskultasi.

Sebelas kelompok tersebut adalah:

- Kontrol negatif (K0) : tidak diberi metanol (tanpa tanda)
- Kontrol positif : (tanda warna biru)
- K1 : diberi metanol 1/4x LD-100 (tanda di kepala)
 - K2 : diberi metanol 1/2x LD-100 (tanda di punggung)
 - K3 : diberi metanol 1x LD-100 (tanda di perut)
- Perlakuan : (tanda warna kuning)
- P1 : diberi metanol 1/4x LD-100 + ranitidin (tanda di kepala)
 - P2 : diberi metanol 1/2xLD-100+ranitidin (tanda di punggung)
 - P3 : diberi metanol 1x LD-100 + ranitidin (tanda di perut)

Tikus wistar diberi metanol dosis bertingkat dengan cara sonde dan diberi ranitidin dengan cara injeksi intraperitoneal. Pengukuran dosis metanol dan ranitidin dan perlakuan terhadap tikus dilakukan di FMIPA Universitas Negeri Semarang.

Kemudian semua kelompok tikus wistar diterminasi dengan cara diberi anestesi dengan eter dan dekapitasi. Kemudian diautopsi untuk pengambilan organ gaster dan paru. Gaster dan paru kemudian diukur dan ditimbang, serta diamati secara makroskopik. Sampel kemudian dimasukkan ke dalam botol plastik berisi larutan *buffer* formalin 10% lalu diolah mengikuti metode baku histologi dengan pewarnaan Hematoxyllin Eosin (HE). Pada penelitian ini tidak didapatkan sampel yang mati, sehingga sampai akhir penelitian jumlah sampel masih memenuhi ketentuan WHO, yaitu dengan jumlah sampel minimal tiap kelompok adalah 5 ekor.

Setiap tikus wistar dibuat satu preparat jaringan gaster dan paru. Setiap preparat dibaca pada 5 lapang pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat. Pembacaan preparat dari 5 lapang pandang dicari rerata skor untuk penilaian satu tikus.

Skala pengukuran untuk derajat kerusakan gaster dilakukan berdasarkan kriteria Manja Barthel dengan modifikasi.⁵

Tabel 1. Skor integritas epitel mukosa

Skor	Integritas epitel mukosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel mukosa
2	Erosi permukaan epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	Ulserasi epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel/lesi)
4	Perdarahan mukosa gaster

Derajat kerusakan paru ditentukan dengan adanya edema alveolus, destruksi dinding alveoli, dan infiltrasi sel radang.

Tabel 2. Kriteria penilaian derajat kerusakan alveolus paru menurut Hansel dan Barnes⁶

Kriteria	Keterangan	Nilai Variasi
Normal	Tidak terdapat perubahan histologis	0
Kerusakan ringan	Kerusakan paru alveolus 0-30% dari seluruh lapang pandang	1
Kerusakan sedang	Kerusakan alveolus par 30-60% dari seluruh lapang pandang	2
Kerusakan berat	Kerusakan alveolus paru >60%	3

HASIL

Hasil Pemeriksaan Organ Paru

Pengamatan gambaran mikroskopis paru dilakukan dengan mengamati infiltrasi sel radang, edema paru dan destruksi septum inter alveolar menggunakan kriteria Hansel dan Barnes. Pengamatan dari masing-masing preparat dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dalam 5 lapangan pandang yang dilihat pada keempat sudut dan bagian tengah dengan perbesaran 400x. Sehingga didapatkan hasil 25 lapangan pandang di tiap kelompok. Jumlah populasi data yang memenuhi syarat kriteria inklusi selama penelitian 8 hari adalah $n = 35$ yang terbagi dalam 3 kelompok yaitu K0, K1, K2, K3, P1, P2, dan P3. Data dianalisis dengan menggunakan uji *Mann Whitney* untuk melihat ada/tidaknya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan dosis metanol yang sama (K1 dengan P1, K2 dengan P2, K3 dengan P3) serta kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan (K0 dengan P1, K0 dengan P2, K0 dengan P3).

Gambaran Mikroskopis Oedema Paru

Pada gambaran mikroskopis edema paru didapatkan bahwa kelompok K0 tidak memiliki gambaran edema. Semua kelompok tidak menunjukkan adanya gambaran oedema ringan dengan kerusakan histologis paru 0-30%. Pada kelompok K0, K2 dan K3 didapatkan edema sedang dengan kerusakan histologis paru 30-60%. Pada kelompok K2 dan K3 didapatkan gambaran oedema berat dengan kerusakan >60%.

Data gambaran mikroskopis oedema paru tikus wistar merupakan data interval. Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis oedema paru antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan, tetapi tidak pada kelompok K2 dengan P2 yang didapatkan perbedaan bermakna. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok perlakuan.

Gambaran Mikroskopis Destruksi Septum Alveolar Paru

Berdasarkan pemeriksaan didapatkan gambaran mikroskopis tanpadestruksi septum hanya ditemukan pada kelompok K0. Gambaran kelompok destruksi septum ringan terbanyak yaitu kelompok P2, sedangkan kelompok K0 dan K2 tidak memiliki gambaran destruksi ringan. Pada gambaran kelompok destruksi septum sedang terbanyak yaitu kelompok K2. Untuk kelompok destruksi septum berat terbanyak ada pada kelompok P3.

Gambaran mikroskopis infiltrasi sel radang paru

Hasil pemeriksaan menunjukkan gambaran mikroskopis tidak ada infiltrasi sel radang hanya ditemukan pada kelompok K0. Gambaran kelompok infiltrasi sel radang ringan terbanyak yaitu kelompok P2, sedangkan kelompok K0 dan K2 tidak memiliki gambaran infiltrasi ringan. Pada gambaran kelompok infiltrasi sel radang sedang terbanyak yaitu kelompok K2. Untuk kelompok infiltrasi sel radang berat ditemukan pada kelompok K2.

Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran

mikroskopis infiltrasi radang antara semua kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan. Hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan tidak bermakna gambaran mikroskopis oedema paru antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan, tetapi tidak pada kelompok K2 dengan P2 yang didapatkan perbedaan bermakna. Sedangkan didapatkan perbedaan bermakna antara semua kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.

Hasil Pemeriksaan Organ Gaster

Pengamatan gambaran mikroskopis paru dilakukan dengan mengamati derajat kerusakan epitel gaster dengan kriteria Manja Barthel dengan modifikasi pengamatan dari masing-masing preparat menggunakan mikroskop cahaya dalam 5 lapangan pandang yang dilihat pada keempat sudut dan bagian tengah dengan perbesaran 400x. Sehingga didapatkan hasil 25 lapangan pandang di tiap kelompok. Jumlah populasi data yang memenuhi syarat kriteria inklusi selama penelitian 8 hari adalah $n=35$ yang terbagi dalam 3 kelompok yaitu K0, K1, K2, K3, P1, P2, dan P3. Data dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney* untuk melihat ada / tidaknya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan dosis metanol yang sama (K1 dengan P1, K2 dengan P2, K3 dengan P3) serta kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan (K0 dengan P1, K0 dengan P2, K0 dengan P3).

Distribusi data diuji menggunakan uji Saphiro wilk dan didapatkan hasil $p=0,027$ ($p<0,05$), sehingga data tidak berdistribusi normal. Analisis dilanjutkan dengan uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan didapatkan hasil $p=0,0001$ ($p<0,05$), hal ini menunjukkan ada perbedaan yang bermakna. Kemudian analisis data dilanjutkan dengan uji *Mann whitney* untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna diantara kelompok-kelompok yang ingin dibandingkan. Hasil uji *Mann Whitney* didapatkan antara kelompok perlakuan dan kontrol positif dengan dosis metanol yang sama tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, kecuali antara K2 dan P3. Seluruh kelompok perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok K0.

PEMBAHASAN

Metanol dapat diabsorpsi kedalam tubuh melalui saluran pencernaan, kulit, saluran pernafasan yaitu paru-paru dan didistribusikan ke dalam cairan tubuh. Kecepatan absorpsi dari metanol tergantung dari beberapa faktor, dua faktor yang paling berperan adalah konsentrasi metanol dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Metanol dalam bentuk larutan lebih lambat diserap dibanding dengan metanol yang murni dan adanya makanan dalam saluran cerna terutama lemak dan protein akan memperlambat absorpsi metanol dalam saluran cerna. Setelah diabsorpsi, metanol didistribusi ke seluruh jaringan dan cairan tubuh dengan volume distribusi 0,6L/kg. Metanol mudah diserap melalui oral, inhalasi, dan paparan kulit. Setelah diabsorpsi metanol akan cepat didistribusikan secara cepat pada jaringan tubuh dan kadar puncaknya dalam darah tercapai 30-90 menit setelah paparan. Selama ingesti metanol secara cepat diabsorpsi dalam traktus gastrointestinal dan di metabolisme di hati. Pada langkah pertama dari degradasi, metanol diubah menjadi formaldehid oleh enzim *alcohol dehidrogenase*. Kemudian terjadi oksidasi dari formaldehid menjadi asam format oleh enzim aldehid dehidrogenase. Oksidasi ini berlangsung lebih cepat dibandingkan perubahan metanol menjadi formaldehid sehingga hanya sedikit formaldehid yang terakumulasi dalam serum. Hal ini menjelaskan latensi dari gejala antara penelanan dan timbulnya efek. Waktu paruh dari formaldehid adalah sekitar 1-2 menit. Asam format kemudian dioksidasi menjadi karbon dioksida dan air oleh tetrahidrofolat. Metabolisme dari asam format sangat lambat sehingga dapat terakumulasi di dalam tubuh yang menimbulkan asidosis metabolik. Asam format juga menghambat respirasi seluler sehingga terjadi asidosis laktat.^{7,8}

Toksisitas metanol semakin meningkat disebabkan oleh stukturanya yang tidak murni. Metanol diekskresikan secara lambat di dalam tubuh dan kemudian secara kumulatif metanol dapat bersifat toksik di dalam tubuh. Metanol diekskresikan secara lambat dari dalam tubuh dan masih bisa didapatkan didalam tubuh selama 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Metanol dapat dikeluarkan dengan membuat muntah dan dalam jumlah kecil diekskresikan melalui pernafasan,

keringat, dan urin. Sekitar 90% metanol diekskresikan melalui hepar, 2,5% melalui paru dan 1% diekskresikan melalui urin. Apabila kadarnya dalam darah rendah, waktu paruh metanol adalah 2-3 jam. Pada intoksikasi ringan, waktu paruh antara 14–20 jam, namun pada intoksikasi berat apabila kadar dalam darahnya meningkat sampai melebihi 300 mg/ml waktu paruhnya menjadi 24–30 jam. Jika keadaan ini terjadi makan sejumlah besar metanol akan dieliminasi dalam bentuk yang tidak berubah melalui paru dan ginjal.^{7,9}

Paru berfungsi sebagai tempat pertukaran gas oksigen dan karbondioksida sehingga menjadi tempat ekskresi sisa zat metabolisme. Patologi paru dapat disebabkan oleh iritan, inhalasi alergen dan toksik obat-obatan. Metanol adalah zat toksik yang menghasilkan zat metabolik yaitu asam format. Akumulasi asam format inilah yang menyebabkan asidosis metabolik dan menjadi marker intoksikasi metanol di dalam organ paru.¹⁰⁻¹²

Pada penelitian ini, pemberian metanol diketahui mempengaruhi gambaran mikroskopis paru, ditandai dengan akumulasi sel-sel inflamasi, edema paru, pembengkakan jalan napas, perdarahan bronkopneumonia dan kerusakan difusi alveolar pada kelompok kontrol positif, yaitu kelompok yang diberi metanol dosis bertingkat. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Fernando Dinesh M.G. pada tahun 2012.¹³

Metanol dapat menimbulkan kerusakan pada sel gaster disebabkan karena toksisitas sistemik dan lokal. Toksisitas sistemik dari metanol terutama disebabkan karena kerja dari enzim alkohol dehidrogenase yang merubah metanol menjadi asam format, formaldehida, dan radikal bebas pada metabolismenya.^{14,15}

Peran dari Ranitidin adalah dengan menghambat kerja dari enzim alkohol dehidrogenase, sehingga metanol tidak dapat dimetabolisme menjadi asam format dan formaldehida, akhirnya keadaan asidosis tidak terjadi. Toksisitas lokal metanol terjadi karena penyerapan metanol terdapat di sepanjang gastrointestinal terutama gaster. Ranitidin yang pada dasarnya adalah obat gastritis akan melindungi mukosa gaster dari paparan metanol secara langsung.⁷

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis paru berupa edema dan destruksi paru antara kelompok

K2 dengan P2. Namun pada kelompok K1 dengan P1 dan K3 dengan P3 terdapat perbedaan tidak bermakna. Sementara itu pada gambaran mikroskopis paru berupa infiltrasi sel radang ketiga kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna pula. Asam format hasil metabolit metanol dapat mengiritasi membran mukosa sehingga menyebabkan penurunan mekanisme pertahanan saluran napas normal. Perubahan struktur jaringan paru akibat paparan asam format tersebut berupa manifestasi klinis *Adult Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang ditandai dengan infiltrasi sel-sel inflamasi, edema paru, dan kerusakan dinding alveolar. Akumulasi asam format menyebabkan pula asidosis metabolik yang ditandai dengan penurunan pH dan kenaikan CO₂ di dalam darah sehingga membuat pernapasan cepat dan dalam. Kegagalan pernapasan juga dapat terjadi edema paru karena paparan asam format. Hasil kelompok kontrol positif dan perlakuan hanya pada K2 dan P2 pada gambaran edema dan destruksi alveolus saja. Berbeda dengan edema dan destruksi, pada gambaran infiltrasi tidak ditemukan perbedaan bermakna dan tidak adanya perbedaan histopatologi antara ketiga kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan.¹³

Pada hasil pemeriksaan histopatologi organ gaster, hasil uji statistik terdapat perbedaan bermakna antara ketiga kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan pada semua gambaran edema, destruksi dan infiltrasi radang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan histopatologi minimal antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan hasil penelitian Amal A El - Bakary, dkk pada tahun 2009.¹⁶ Hal ini diduga karena waktu pemberian ranitidin yang tidak tepat dan kurangnya jumlah dosis, sehingga perbedaan kerusakan pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif tidak begitu nyata. Selain itu, dosis metanol yang digunakan pada penelitian ini adalah LD-100 bertingkat, sehingga dosis ranitidin yang sudah ditentukan tidak mampu menghambat LD-100 metanol. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian ranitidin tidak mempengaruhi gambaran mikroskopis paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

SIMPULAN

Pemberian ranitidin pada tikus wistar yang sebelumnya telah diberikan metanol tidak mencegah terjadinya kerusakan pada organ paru dan gaster. Namun secara statistik terdapat adanya perbedaan yang bermakna pada derajat kerusakan jaringan pada pemeriksaan histopatologi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemberian ranitidin sebelum pemberian metanol untuk melihat apakah pemberian ranitidin dapat mencegah kerusakan organ pada tikus wistar. Selain itu penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan dengan menggunakan dosis yang lebih bervariasi baik ranitidin maupun metanol, serta mekanisme ekstresi metanol yang tidak mengalami metabolisme untuk melihat apakah ranitidin dapat digunakan dalam tata laksana keracunan metanol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dag Jacobsen, Kenneth E. Martin, 1986. Methanol and Ethylene Glycol Poisonings Mechanism of Toxicity, Clinical Course, Diagnosis and Treatment. *Medical Toxicology*, 1(5), pp.309-334.
2. El-Bakary AA, El-Dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA., 2010. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 2(2), pp. 93-101.
3. Kalyani Korabathina, Selim R Benbadis, 2016. *Methanol Toxicity*. [Online] Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview#a7>[Accessed 01 11 2016].
4. Barceloux PDG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning Committee on the Treatment Guidelines for Methanol. 2002;40(4):415-446.
5. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a salmonella enterica serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host [homepage on the internet]. C2003 [updated 2003; cited 2010 Feb 2]. Available from : <http://www.iaii.asm.org/cgi/content/full/71/52839>
6. Hansel, T.T, Barnes PJ. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. London: Parthenon Publishing Group;2004.
7. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters AJT. *Basic and Clinical Pharmacology A Lange Medical Book*. 10, illust. (Bertram G. Katzung, Susan B. Masters AJT, ed.). McGraw-Hill Medical, 2012;2012.
8. Toxicity C, Methanol OF, Background I. Committee On Toxicity Of Chemicals In Food , Consumer Products And The Environment. 2010:1-10
9. Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol Intoxication with Putaminal and White Matter Necrosis: MR and CT Findings. 1995:1492-1494.
10. Ferrari LA, Arado MG, Nardo CA, Giannuzzi L. Post-mortem analysis of formic acid disposition in acute methanol intoxication. 2003;133:152-158. doi:10.1016/S0379-0738(03)00071-9.
11. West JB. *Patofisiologi Paru*. Jakarta: EGC;2010.
12. Tjahjono. *Buku Ajar Patologi Saluran Napas*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2011.
13. Due D, Adult TO, Distress R, Following S. Death Due to Adult Respiratory Distress Syndrome Following Fernando Dinesh M. G. & Kaluarachchi C. I. Case report. 2012;3(1):13-15.
14. Tintinalli J. Emergency medicine, a comprehensive study guide. 5th ed. 2000;13:1105-1108.
15. Hanzlik R, Fowler S, Eells J. Absorption and elimination of formate following oral administration of calcium formate in female human subject. Drug metabolism and disposition. USA : The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics;2005.
16. El-bakary AA, El-dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. 2009. doi:10.1177/0960327109353777.

