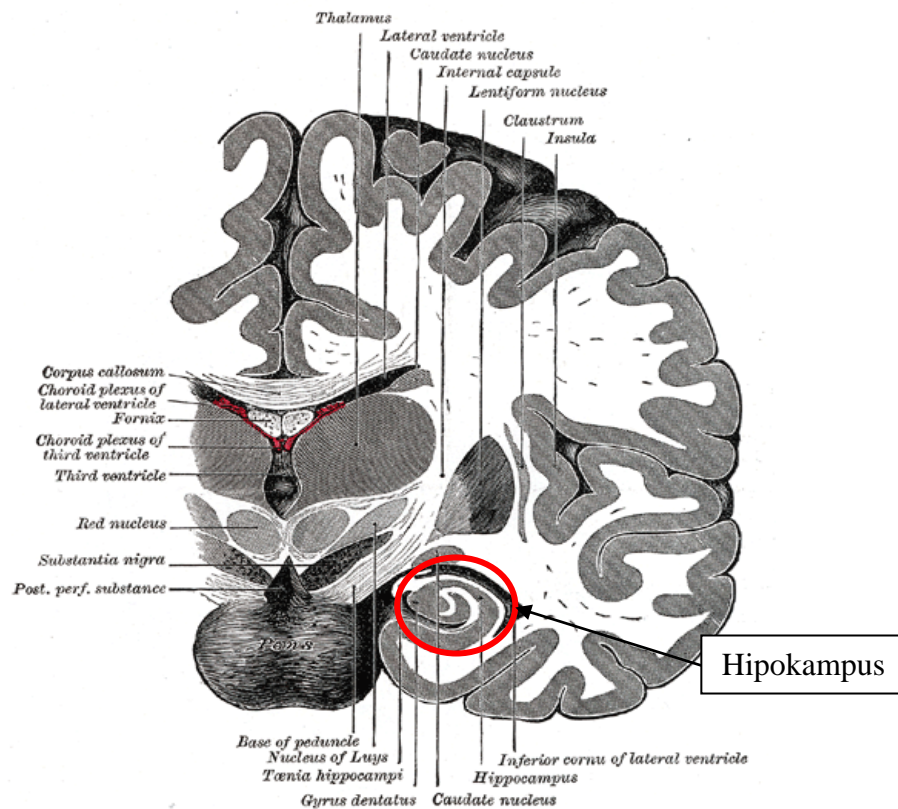


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Hipokampus

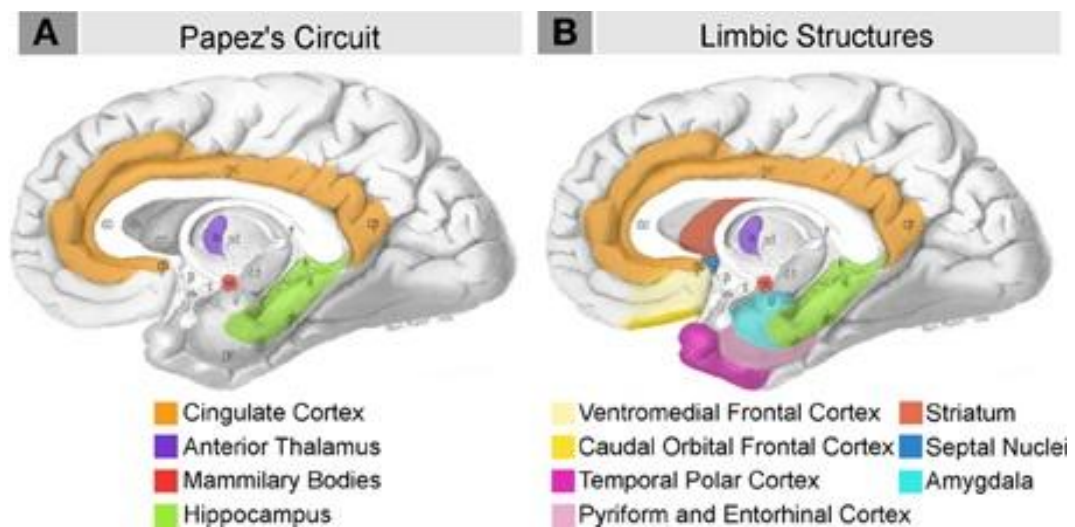


Gambar 1. Potongan *Coronal Cerebrum*⁸

Gambaran hipokampus pada potongan coronal dari cerebrum, merupakan bagian dari lobus temporal.

Hipokampus merupakan salah satu struktur pada otak manusia yang paling banyak dipelajari. Hipokampus berasal dari Bahasa Latin “*Hippocampus*” yang berarti kuda laut, karena bentuknya yang menyerupai kuda laut.^{9,10} Hipokampus pada manusia terletak di bawah dari lobus temporal. Hipokampus merupakan

salah satu bagian dari sistem limbik. Sistem limbik merupakan suatu sistem yang mengatur tentang emosi, kebiasaan, motivasi, ingatan jangka panjang dan indra pembau.¹¹⁻¹⁴ Dalam sistem limbik, terdapat suatu jaras berputar yang disebut dengan sirkuit Papez. Sirkuit Papez sendiri di susun oleh beberapa bangunan saraf antara lain hipokampus, forniks, *corpus mamillaris*, *nucleus thalamicus anterior*, *gyrus cinguli*, dan *amygdala*.^{13,14}

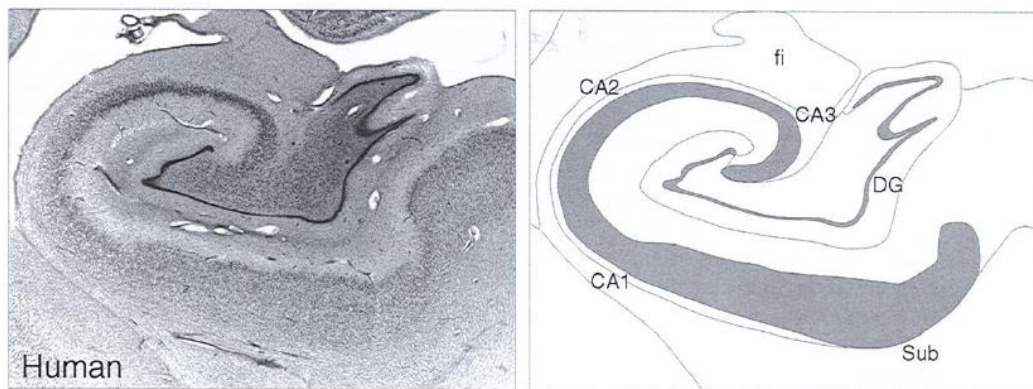


Gambar 2. Sirkuit Papez (A) dan Sistem Limbik (B)¹⁵

Sirkuit Papez merupakan bagian dari Sistem Limbik. Salah satu yang menyusun Sirkuit Papez adalah hipokampus

Hipokampus terdiri dari 2 lapisan, yaitu hipokampus yang sebenarnya dan *gyrus dentatus*.¹⁶ Secara histologi, hipokampus dibagi menjadi 4 area berbeda: *Corpus Ammonis* (CA)1, CA2, CA3 dan CA4.^{9,17,18} Area-area ini dibagi berdasarkan komposisi dan bentuk dari badan sel saraf yang terletak di dalamnya.^{16,18} CA3 mempunyai sel piramidal yang besar. Bagian proksimal CA3 menempati banyak regio yang tertutupi cabang dari girus dentatus. Bagian distal

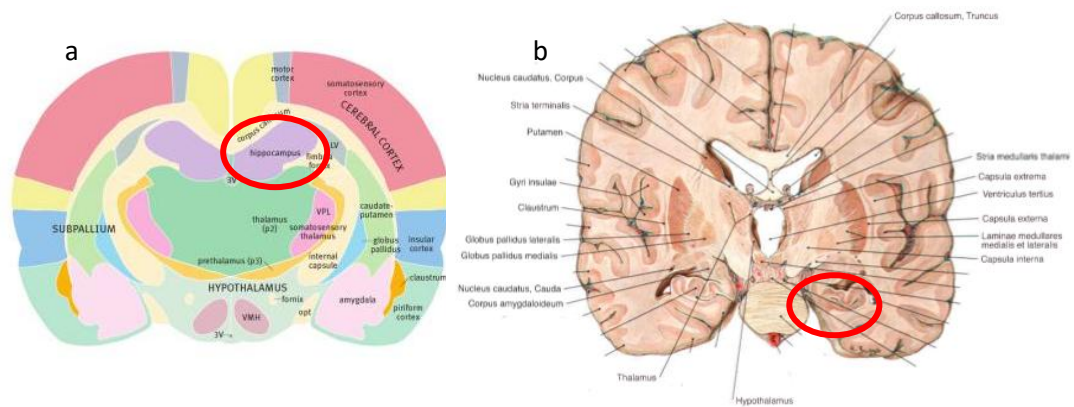
dari CA3 terlihat lebih padat dan gelap daripada bagian proksimal bila diwarnai dengan Nissl. CA2 dapat dibedakan dari CA3 dari lebih sedikitnya masukan dari serabut mossy. CA1 memiliki sel piramidal yang lebih kecil dan lebih bulat pada lapisan sel utamanya, yang secara substansinya lebih tebal tetapi lebih tidak padat dibandingkan CA2 dan CA3. Pelebaran dari sel piramidal di sel CA1 menandai perbatasan oleh CA2 dan CA1.^{9,17,18}



Gambar 3. Area Hipokampus Manusia¹⁸

Area pada hipokampus manusia; *Corpus Ammonis* (CA) 1, CA2, CA3, *Subiculum*, dan *Gyrus Dentatus*

Terdapat perbedaan letak hipokampus pada manusia dan tikus. Pada tikus, hipokampus terletak lebih superior, tepatnya terletak di atas *thalamus* dan *nucleus lentiformis*. Hipokampus pada tikus berbentuk seperti pisang.¹⁸ Meski terdapat perbedaan struktur, secara fungsional hipokampus manusia dan tikus memiliki cara kerja dan fungsi yang sama.^{17,19}



Gambar 4. Struktur Anatomi Cerebrum Tikus (a)¹⁹ dan Anatomi Cerebrum Manusia (b)²⁰

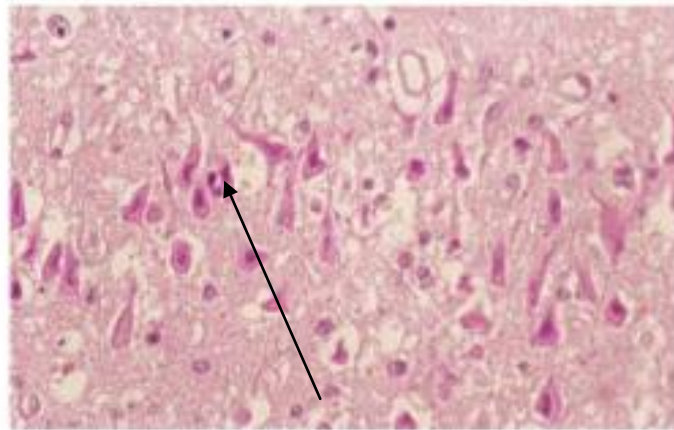
Secara Anatomi terdapat perbedaan letak dari hipokampus tikus dan manusia dengan bangunan disekitarnya.

2.1.2. Nekrosis Hipokampus

Nekrosis adalah kematian sel di dalam organisme hidup karena adanya reaksi degradatif di dalam sel berupa autolisis (penghancuran oleh enzim intraseluler, misalnya protease, lipase) atau heterolisis (penghancuran oleh enzim dari luar sel, misalnya bakteri, leukosit) yang disebabkan oleh jejas ireversibel.²¹ Nekrosis neuron dapat disebabkan oleh jejas mekanik, agen toksik, panas (termoregulasi), dingin, infeksi, serta paparan gelombang ultrasonik yang berlebihan.²² Untuk kasus keracunan metanol, penyebab dari nekrosis neuron ini merupakan agen toksik yaitu zat metabolik dari metanol, asam format. Namun masih diperdebatkan apakah merupakan efek langsung dari asam format atau efek tidak langsung akibat dari terjadinya anoxia dan asidosis akibat dari timbunan asam format.^{4,23}

Nekrosis hipokampus merupakan salah satu manifestasi klinis dari keracunan metanol. Hipokampus berisiko tinggi terjadi nekrosis karena kebutuhan metabolisme yang tinggi, dan juga merupakan satu-satunya bagian yang menghasilkan glutamine. Sebagai bagian dari otak, hipokampus juga terbentuk dari sel-sel saraf / neuron yang merupakan sel utama pada otak. Sifat dari neuron adalah tidak pernah membelah, semua sel berstatus post mitotik, dan jumlahnya tidak bertambah yang berarti neuron tidak dapat memperbaiki dirinya / mengalami regenerasi jika terjadi kerusakan. Pada proses nekrosis, neuron akan mengalami gangguan akut yang menunjukkan pembengkakan neuron akibat dari pembengkakan struktur mikro di dalamnya seperti mitokondria, aparat golgi, diikuti struktur seluler lainnya. Pembengkakan yang berlebihan ini dapat menyebabkan lisis sel yang kemudian menjadi nekrosis.^{5,6,23,24}

Nekrosis pada jaringan saraf dapat dipengaruhi oleh beberapa hal. Pada penelitian sebelumnya di temukan bahwa umur dan jenis kelamin berpengaruh terhadap daya tahan dari sel saraf terhadap paparan yang menyebabkan nekrosis. Disebutkan tikus betina dan tikus yang beumur lebih tua lebih rentan terhadap paparan zat toksik.²⁵ Hal lain yang dapat mempengaruhi ketahanan dari sel saraf adalah faktor stres dan hal ini sangat mempengaruhi sel-sel dari sistem limbik.²⁶ Lingkungan, nutrisi dan juga infeksi dari susunan saraf pusat diketahui mempengaruhi ketahanan sel saraf dalam menghadapi paparan zat asing.^{27,28}



Gambar 5. Nekrosis Hipokampus²⁹

Inti sel dari sel saraf yang mengalami nekrosis akan menjadi hiperkromatik dan mengecil. Gambar diambil dari lapisan sel piramidal hipokampus.

2.1.3. Metanol

2.1.3.1. Definisi Metanol

Metanol atau biasa disebut carbinol atau lebih dikenal dengan alkohol kayu, merupakan senyawa alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH_3OH .¹ Metanol dapat diperoleh dari destruktif kayu dan biasanya digunakan dalam bidang industri sebagai bahan tambahan pada bensin, bahan pemanas ruangan, pelarut industri pada larutan mesin fotokopi, serta bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein. Dalam rumah tangga, metanol paling sering dijumpai dalam bentuk “*canned heat*” atau cairan pembersih kaca mobil.^{1,30,31}

2.1.3.2. Farmakokinetik Metanol

Metanol dapat diabsorpsi ke dalam 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.³²

Setelah diabsorpsi, metanol didistribusikan ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali jaringan lemak dan tulang. Metanol didistribusikan secara luas dalam cairan tubuh dengan volume distribusi 0,6 L/kg.^{30,31} Hal inilah yang menunjukkan bahwa organ mata mengalami gangguan yang sangat besar walupun metanol yang masuk kedalam tubuh relatif kecil. Setelah diabsorpsi metanol akan didistribusikan secara cepat pada jaringan tubuh dan kadar puncaknya dalam darah dapat tercapai 30-90 menit setelah paparan.³³

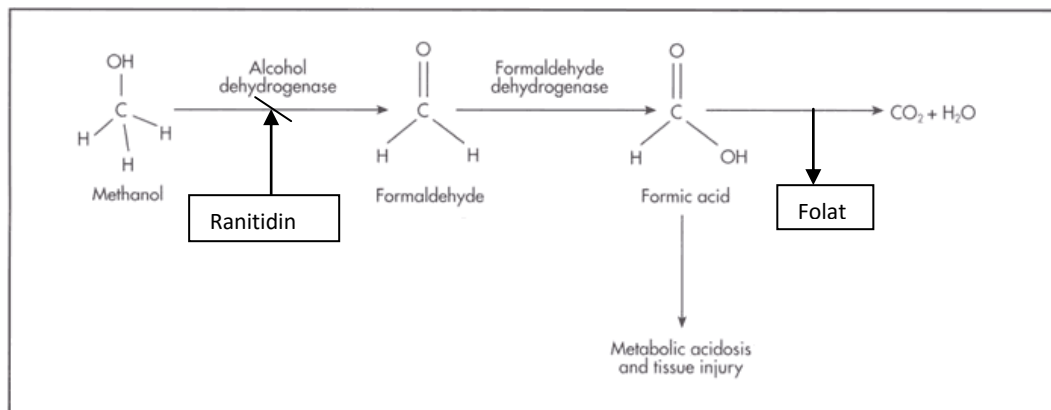
Kemudian metanol akan dibawa ke hati yang merupakan tempat metabolisme primer dari metanol. Pada metabolisme ini, metanol akan dioksidasi menjadi metanal (HCHO, formaldehida), asam metanoat (HCOOH, asam format) dan kemudian akan didetoksifikasi menjadi karbon dioksida yang membutuhkan enzim alkohol dehidrogenase, aldehyd dehidrogenase, dan mekanisme folate-dependents.³⁴ Terbentuknya metanoat (format) / asam metanoat (asam format) ini tergantung dari pH. Tubuh dapat melakukan toleransi 10 gms metanol murni untuk dimetabolisme, dimana jika konsumsi dari metanol ini berlebihan, konsentrasi metanol dalam darah akan meningkat dan akan tampak gejala toksisitas metanol.^{30,31,34}

Metanol dapat dikeluarkan dengan membuat muntah dan dalam jumlah kecil diekskresikan melalui pernafasan, keringat, dan urin. Sekitar 3% dari metanol diekskresikan melalui paru atau diekskresikan melalui urin. Metanol

diekskresikan dan masih bisa didapatkan didalam tubuh selama 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Apabila kadarnya dalam darah rendah, waktu paruh metanol adalah 2-3 jam. Pada intoksikasi ringan, waktu paro antara 14-20 jam. Namun apabila kadar dalam darahnya meningkat sampai melebihi 300mg/ml (intoksikasi berat) waktu parunya menjadi 27 jam (24-30). Jika keadaan ini terjadi makan sejumlah besar metanol akan dieliminasi dalam bentuk yang tidak berubah melalui paru dan ginjal. Selama terapi dengan etanol, waktu paruh metanol menjadi 30-52 jam.³⁵

2.1.3.3. Farmakodinamik dan Toksisitas Metanol

Metanol dapat menyebabkan toksisitas pada tubuh baik secara langsung melalui *ingesti*, *inhalasi*, maupun kontak langsung dengan kulit yang dalam hal ini, metanol dapat menekan sistem saraf pusat seperti yang terjadi pada keracunan etanol maupun setelah mengalami metabolisme di dalam hati. Metanol dapat menjadi berbahaya jika seseorang terekspos uap metanol ataupun cairan metanol secara terus menerus tanpa menggunakan alat pelindung.³³⁻³⁵ Dosis yang mematikan dari metanol adalah 14g/kgbb peroral dan 9,5g/kgbb perintraperitoneal atau selanjutnya akan disebut *lethal dose 100* (LD-100). Toksisitas metanol dapat menjadi semakin meningkat karena disebabkan oleh strukturnya yang tidak murni sehingga metanol akan diekskresikan secara lambat yang menyebabkan terjadinya akumulasi metanol yang bersifat toksik di dalam tubuh.^{2,30,31,36}



Gambar 6. Metabolisme Metanol³⁶

Metanol akan dimetabolisme menjadi formaldehid dengan enzim alkohol dehidrogenase, kemudian formaldehid akan dimetabolisme menjadi asam format dengan enzim formaldehid dehidrogenase. Asam format akan diubah menjadi air dan karbondioksida dengan bantuan asam folat. Ranitidin mencegah metanol dimetabolisme sehingga efek toksik menjadi berkurang.

Di dalam hepar, metanol akan diubah menjadi formaldehid oleh enzim alkohol dehidrogenase yang kemudian akan mengalami oksidasi yang dikatalisasi oleh enzim formaldehid dehidrogenase menghasilkan asam format. 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 gejala toksisitas metanol. Waktu paruh dari formaldehid adalah sekitar 1-2 menit.^{30,31,36}

Asam format kemudian akan dioksidasi menjadi karbondioksida dan air oleh tetrahidrofolat. Namun, oksidasi asam format ini berlangsung lambat sehingga asam format akan terakumulasi di dalam tubuh dan menyebabkan asidosis metabolik dan memberikan karakteristik khusus pada mata (fotofobia, blurred vision, kebutaan komplit jika paparan metanol tinggi). Karakteristik yang

sering ada pada toksisitas metanol akut diawali dengan depresi dari sistem saraf pusat (*Parkinsonian-like condition*) dan iritasi gastrointestinal dimana juga akan diikuti periode laten selama kurang lebih 12-24 jam, terkadang dapat pula sampai 48 jam. Setelah terjadi asidosis, maka akan timbul gejala mual, muntah, dan sakit kepala. Jika paparan metanol terlalu banyak, dapat menyebabkan coma dan kematian, selain itu intoksikasi yang parah akan menyebabkan kerusakan permanen untuk sistem saraf pusat dan kebutaan permanen.^{27,28,32,33,35}

Asam format bebas hasil dari metabolisme metanol ini dapat menembus *blood-brain barrier* (BBB) yang menyebabkan toksisitas sistem saraf pusat. Maka, untuk menjaga agar asam format ini tidak menjadi asam format bebas atau dalam kata lain, menjadi terikat dengan sesuatu, perlu diberikan alkaline aggressive. Selain itu asam format ini juga merupakan inhibitor sitokrom-c oksidase sehingga dapat menyebabkan oksigenasi jaringan terganggu yang menyebabkan pernafasan jaringan menjadi pernafasan anaerob dimana pernafasan anaerob ini menghasilkan metabolit asam laktat yang juga dapat menyebabkan asidosis. Efek lain dari kurangnya oksigenasi jaringan adalah penurunan aktivitas membran sel yang menyebabkan pembengkakan sel dan dilatasi retikulum endoplasma, kegagalan pompa kalsium sehingga terjadi influks ion kalsium yang berlebihan dan mengakibatkan hilangnya potensial membran sehingga sel menjadi tidak mampu membentuk energi, serta kerusakan organel pembentuk protein yang berakhir pada kerusakan mitokondria dan membran lisosom secara irreversibel dimana kondisi hipoksia seluler akibat dari hilangnya kemampuan respirasi sel akibat dari kerusakan mitokondria ini akan mengakibatkan kegagalan proses

fosforilasi oksidatif sehingga jumlah energi dalam sel akan menurun. Kondisi-kondisi yang disebutkan tersebut dapat menyebabkan nekrosis pada sel.^{30,31,36}

2.1.4. Ranitidin

2.1.4.1. Definisi Ranitidin

Ranitidin merupakan antagonis histamin dari reseptor H₂ dimana sebagai antagonis histamin, ranitidin dikenal lebih potensial daripada cimetidine dalam fungsinya untuk menghambat sekresi asam lambung pentagastrin-stimulated. Fungsi ini dikarenakan antagonis histamin dari reseptor histamin H₂ ini bekerja untuk menghambat sekresi asam lambung.^{37,38}

2.1.4.2. Farmakokinetik Ranitidin

Diabsorpsi secara oral dengan biavailabilitas ranitidin sekitar 50% sama dengan pada pemberian intravena, akan meningkat pada pasien dengan penyakit hati. Namun pada sumber lain juga dikatakan bahwa ranitidin memiliki bioavailabilitas 88%.^{37,38}

Ranitidin didistribusi secara luas di dalam tubuh termasuk ASI dan plasenta. Dengan kadar puncak dalam plasma yang dicapai dalam 1-3 jam penggunaan 150mg ranitidin oral. 15% dari ranitidin akan terikat oleh protein plasma.³⁹

Metabolisme lintas pertama terjadi di hati dalam jumlah yang cukup besar setelah pemberian oral. 70% ranitidin diekskresi dalam bentuk asalnya di ginjal terutama melalui urine dengan t_{1/2} yang pendek yaitu sekitar 1,7-3 jam pada

orang dewasa, dan memanjang pada orang tua dan pasien gagal ginjal. Pada pasien dengan penyakit hati, $t_{1/2}$ dari ranitidin juga akan memanjang namun tidak signifikan perpanjangan waktu paruh pada pasien gagal ginjal.^{37,38,39}

2.1.4.3. Farmakodinamik Ranitidin

Ranitidin bekerja menghambat reseptor histamin H₂ secara selektif dan reversibel. Perangsangan dari reseptor histamin H₂ ini akan merangsang sekresi asam lambung sehingga dengan adanya ranitidin sebagai antagonis dari reseptor histamin ini, maka akan terjadi penghambatan sekresi asam lambung. Selain itu ranitidin ini juga mengganggu volume dan kadar pepsin cairan lambung. Reseptor histamin ini terdapat pada sel parietal di lambung yang mensekresi asam lambung. Adanya histamin akan mengaktifkan pompa proton (H⁺ / K⁺ + ATPase) yang akan membentuk cAMP dan merangsang sel parietal untuk mensekresi HCl / asam lambung. Dengan adanya antihistamin (ranitidin), maka jumlah cAMP intrasel akan berkurang sehingga sekresi asam lambung oleh sel parietal dapat dihambat.^{37,38,40}

Ranitidin ini kurang efektif untuk ulkus peptikum karena penekanan sekresi asam lambungnya tidak pada daerah basal dari lambung sehingga penggunaannya biasanya untuk menghambat sekresi asam lambung akibat dari prangsangan obat muskarinik, stimulasi vagus, atau gastrin. Efek samping ranitidin untuk reseptor H₂ lainnya tidak begitu penting.^{37,38,40}

2.1.4.4. Posologi ranitidin

Ranitidin tersedia dalam bentuk tablet 150 mg dan larutan suntik 25 mg/ml, dengan dosis 50 mg IM atau IV 6-8 jam. Ranitidin bekerja untuk waktu lama (8 – 12 jam). Dosis yang dianjurkan 2 kali 150 mg/hari.³⁹

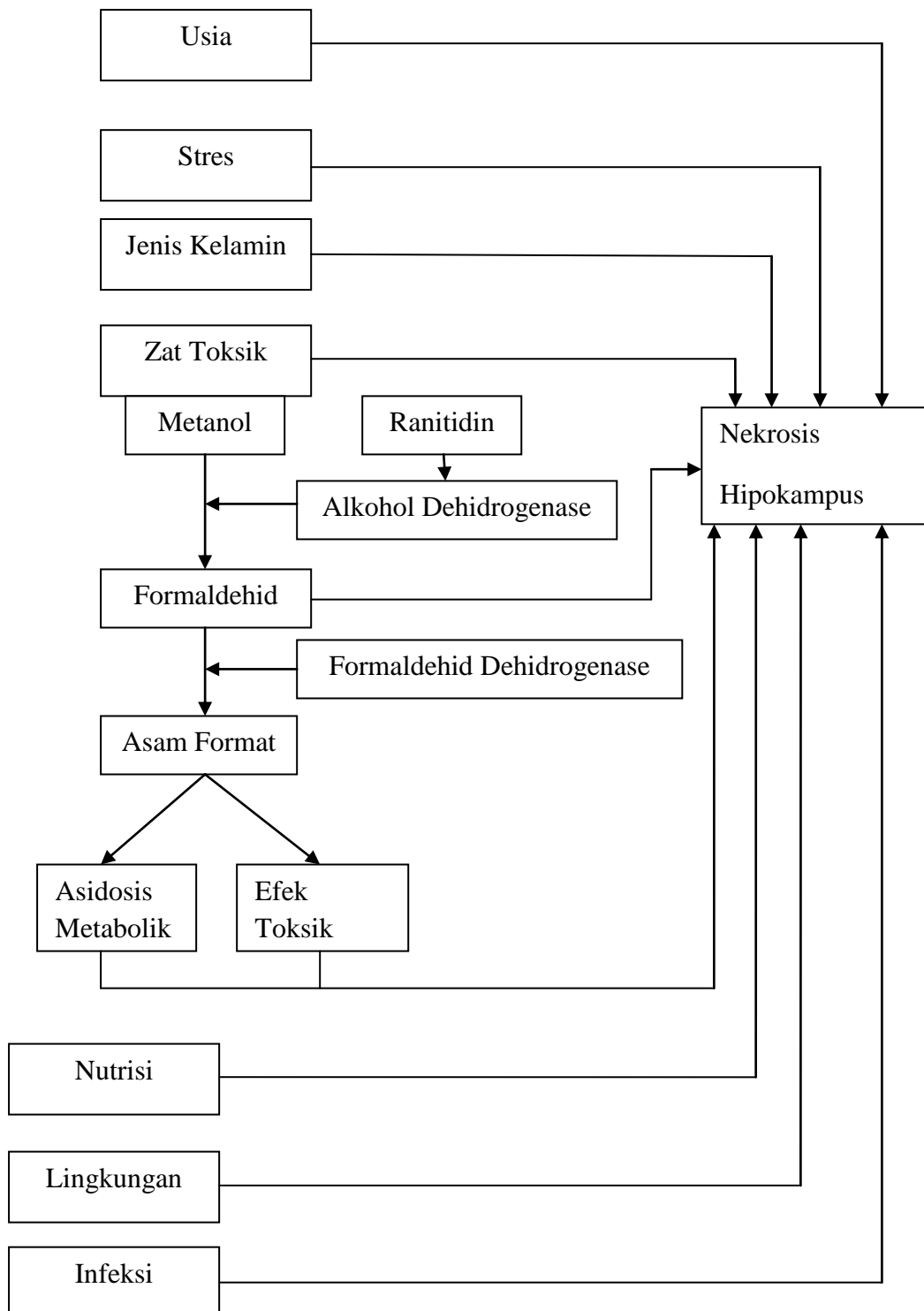
2.1.5. Hubungan Antara Metanol, Ranitidin, dan Hipokampus

Pada beberapa laporan kasus intoksikasi metanol, ditemukan nekrosis pada hipokampus yang dilihat melalui gambaran MRI. Selain nekrosis pada hipokampus, ditemukan juga nekrosis putamen, substansia alba subkortikal, *nervus opticus*, *tegmentum*, *substansia grisea cerebrum*, *cerebellum*, perdarahan dan edema pada otak. Namun belum diketahui apakah penyebab dari nekrosis hipokampus ini adalah akibat langsung dari metanol ataupun hasil metabolitnya yaitu asam format, atau akibat dari asidosis metabolik yang disebabkan oleh asam format, maupun akibat dari iskemik.^{23,41}

Metanol akan dimetabolisme menjadi asam format di hati melalui proses oksidasi yang memerlukan enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Proses terapi metanol dengan penggunaan etanol adalah melalui enzim ADH ini, yaitu dengan menggunakan etanol sebagai inhibitor kompetitif dari metanol karena etanol memiliki afinitas terhadap ADH 10-20 kali lebih besar daripada metanol sehingga penguraian metanol menjadi asam format dapat dihambat. Ranitidin, sebagai anti-histamin (H₂), memiliki farmakodinamik lain di dalam tubuh manusia yaitu sebagai inhibitor dari sitokrom enzim P450, sebagai inhibitor dari enzim ADH gaster dan hepar. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ranitidin dapat menjadi antidot dari intoksikasi metanol.⁴

Sehubungan dengan penelitian yang akan dilakukan, tikus merupakan hewan yang kaya akan folat yang menyebabkan sensitivitas tikus terhadap keracunan metanol menjadi menurun sehingga diperlukan pemberian *nitrous oxide* (N₂O) dosis subanestesi yang selektif untuk menurunkan kadar *hepatic tetrahydrofolat* dan menyebabkan tikus menjadi sensitif terhadap toksisitas metanol. Hal ini dikarenakan *nitrous oxide* dapat menghambat enzim metionin sintetase yang menyebabkan kadar folat menurun. Penurunan kadar folat ini juga ditemukan pada manusia dengan keracunan metanol.⁴

2.2. Kerangka Teori

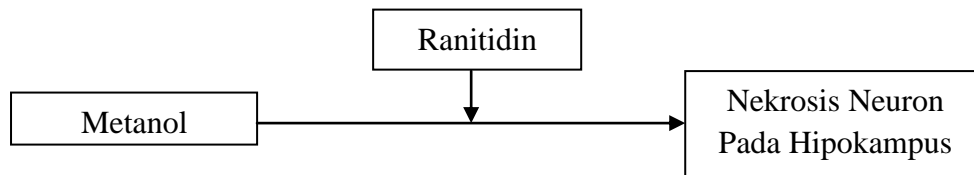


Gambar 7. Kerangka Teori

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya nekrosis pada sel hipokampus.

2.3. Kerangka Konsep

Setelah dilakukan elaborasi pada kerangka teori tersebut, maka dihasilkan kerangka konsep sebagai berikut :



Gambar 8. Kerangka Konsep

Konsep penelitian berupa pembuktian ranitidin dapat mengurangi nekrosis pada sel hipokampus yang diakibatkan intoksikasi metanol.

2.4. Hipotesis

2.4.1. Hipotesis mayor

Ranitidin dapat menghambat nekrosis neuron pada hipokampus yang disebabkan oleh intoksikasi methanol akut.

2.4.2. Hipotesis minor

1. Kelompok kontrol negatif akan menunjukkan skor derajat nekrosis neuron hipokampus paling rendah
2. Kelompok kontrol positif akan menunjukkan skor derajat nekrosis neuron hipokampus paling tinggi
3. Kelompok perlakuan akan menunjukkan skor derajat nekrosis neuron hipokampus lebih rendah dibandingkan kontrol positif dan lebih tinggi dari kelompok kontrol negatif

4. Perbandingan rerata skor derajat nekrosis neuron hipokampus dari terbesar hingga terendah adalah kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan, dan kelompok kontrol negatif.