



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

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

TERENA CHINTYA MARDIA UTAMA

22010112110110

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2016**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

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

Disusun oleh

**TERENA CHINTYA MARDIA UTAMA
22010112110110**

Telah disetujui


Semarang, 16 Juni 2016

Pembimbing 1



dr. Gatot Suharto, Sp.F.,M.Kes.,DFM,S.H.
1952 02201986 03 1 001

Pembimbing 2



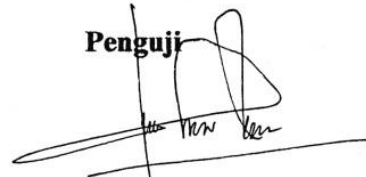
Saebani, S.K.M., M.Kes
1975 06131999 03 1 003

Ketua Penguji



dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF
1980 06302008 12 1 002

Penguji



dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp.M
1971 101271999 03 1 001

**Mengetahui,
a.n Dekan**

Sekretaris Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad(K)
1979 06272009 12 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Terena Chintya Mardia Utama
NIM : 22010112110110
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Ranitidin Terhadap Gambaran
Histopatologi Paru Tikus Wistar Pada Pemberian
Metanol Dosis Betingkat

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 15 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,



Terena Chintya Mardia Utama

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas berkat, rahmat, dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari kesulitan yang saya hadapi dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dan berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Oleh karena itu, bersama ini saya sampaikan terimakasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu dan keahlian di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan lancar.
3. dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., DFM, S.H. dan bapak Saebani, S.KM., M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, perhatian, arahan, dan motivasi untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Rusnita, Sp.PA selaku konsulen Patologi Anatomi dalam pembacaan preparat Histopatologi untuk penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF selaku ketua penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp. M selaku penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Pihak Laboratorium Biologi FMIPA UNNES, Laboratorium Forensik RS Dr. Kariadi dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr.Soeratno Gemolong.
8. Orang tua saya, Bapak Teguh Mardi Utomo dan Ibu Reni Resmiyati yang senantiasa mendoakan, mendukung, menjadi penyemangat dan motivasi saya.
9. Adik tercinta, Haryo Satria dan Zahra Renindya yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat dan motivasi bagi saya.
10. Sahabat seperjuangan Karya Tulis Ilmiah, dr Elis, dr Mancay, Firly, Fernando, Nadia, Yora, Belinda, dan James yang telah saling membantu, dan saling menyemangati dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Sahabat saya dan teman seperjuangan, Fifi, Nur aini, Ferdina, Debby, Eka, Qhastalani, Ari Wibawa, Wizurai, Rohedy Adel, Rani, Gianita, Naafi yang selalu memberikan semangat, masukan dan motivasi saya.
12. Teman-teman angkatan 2012 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran UNDIP dan pihak lain yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan penelitian.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	4
1.4.2 Manfaat untuk penelitian.....	4
1.4.3 Manfaat untuk penelitian.....	4
1.5 Keaslian penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Paru	8
2.1.1 Anatomi dan fisiologi paru.....	8
2.1.2 Histologi paru.....	10
2.1.3 Patologi paru	11

2.2 Metanol	13
2.2.1 Definisi metanol	13
2.2.2 Farmakodinamik metanol.....	14
2.2.3 Farmakokinetik metanol.....	15
2.2.4 Gambaran post mortem intoksikasi metanol.....	16
2.3 Pengaruh metanol terhadap paru	17
2.4 Ranitidin.....	18
2.4.1 Farmakodinamik ranitidin.....	19
2.4.2 Farmakokinetik ranitidin.....	20
2.4.3 Pengaruh ranitidin terhadap paru yang diinduksi oleh metanol.....	20
2.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kerusakan sel paru	21
2.5.1 Usia	21
2.5.2 Genetik	21
2.5.3 Infeksi parenkim paru (pneumonia)	21
2.5.4 Trauma thoraks.....	22
2.5.5 Penyakit vaskuler	22
2.5.6 Obat atau zat toksik.....	22
2.6 Kerangka teori.....	23
2.7 Kerangka konsep.....	25
2.8 Hipotesis.....	25
2.8.1 Hipotesis mayor	25
2.8.2 Hipotesis minor	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Ruang lingkup penelitian	26
3.2 Tempat dan waktu penelitian	26
3.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	26
3.4 Populasi dan sampel.....	27
3.4.1 Populasi target.....	27
3.4.2 Populasi terjangkau	27
3.4.3 Sampel penelitian	27

3.4.3.1 Kriteria inklusi	27
3.4.3.2 Kriteria eksklusi	27
3.4.4 Cara sampling.....	27
3.4.5 Besar sampel	28
3.5 Variabel penelitian	28
3.5.1 Variabel bebas.....	28
3.5.2 Variabel bebas.....	28
3.6 Definisi operasional variabel.....	29
3.7 Cara pengumpulan data.....	30
3.7.1 Bahan	30
3.7.2 Alat.....	30
3.7.3 Jenis data.....	31
3.7.4 Cara kerja	31
3.8 Alur penelitian.....	35
3.9 Analisis data.....	35
3.10 Etika penelitian.....	36
3.11 Jadwal penelitian.....	36
BAB IV HASIL PENELITIAN	37
4.1 Data hasil penelitian.....	37
4.2 Analisis deskriptif	39
4.2.1 Gambaran mikroskopis paru tikus wistar.....	39
4.2.1.1 Gambaran mikroskopis oedema paru.....	39
4.2.1.2 Gambaran mikroskopis destruksi septum alveolar	41
4.2.1.3 Gambaran mikroskopis infiltrasi sel radang	43
4.3 Analisis analitik.....	44
4.3.1 Gambaran mikroskopis paru tikus wistar.....	44
4.3.1.1 Gambaran mikroskopis oedema paru.....	45
4.3.1.2 Gambaran mikroskopis destruksi septum alveolar paru	46
4.3.1.3 Gambaran mikroskopis infiltrasi sel radang paru	47
BAB V PEMBAHASAN	48

BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	52
6.1 Simpulan	52
6.2 Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	5
Tabel 2. Definisi operasional variabel	29
Tabel 3. Kriteria penilaian derajat kerusakan alveolus paru menurut Hansel dan Barnes.....	34
Tabel 4. Jadwal penelitian.....	36
Tabel 5 Data hasil pengamatan mikroskopis oedema paru tikus tiap kelompok yang dinyatakan dalam jumlah per lapangan pandang	39
Tabel 6 Data hasil pengamatan mikroskopis destruksi septum alveolar tikus tiap kelompok yang dinyatakan dalam jumlah per lapangan pandang.	41
Tabel 7 Data hasil pengamatan mikroskopis infiltrasi sel radang tikus tiap kelompok yang dinyatakan dalam jumlah per lapangan pandang.	43
Tabel 8. Hasil analisis uji statistik <i>Mann Whitney</i> data oedema.....	45
Tabel 9. Hasil analisis uji statistik <i>Independent Samples T Test</i> data destruksi septum	46
Tabel 10. Hasil analisis uji statistik <i>Mann Whitney</i> data infiltrasi radang.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Dinding alveolus	11
Gambar 2. Alveolus normal, sindrom gawat napas akut	13
Gambar 3. Struktur metanol.....	14
Gambar 4. Metabolisme metanol	14
Gambar 5. Struktur ranitidin	19
Gambar 6. Bagan kerangka teori.....	23
Gambar 7. Bagan kerangka konsep.....	25
Gambar 8. Bagan alur penelitian.....	35
Gambar 9. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol negatif pada perbesaran 100x yang menunjukkan struktur alveolus normal.....	40
Gambar 10. Gambaran mikroskopis paru kelompok perlakuan kontrol positif pada perbesaran 400x yang menunjukkan struktur alveolus oedema.....	41
Gambar 11. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol positif pada perbesaran 100x yang menunjukkan struktur destruksi septum	42
Gambar 12. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol perlakuan 2 pada perbesaran 400x yang menunjukkan struktur destruksi septum.	43
Gambar 13. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol positif pada perbesaran 400x yang menunjukkan struktur infiltrasi radang.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Metode baku histologis pemeriksaan jaringan	58
Lampiran 2. <i>Ethical clearance</i>	60
Lampiran 3. Surat keterangan telah melaksanakan penelitian	61
Lampiran 4. Surat izin penelitian laboratorium	62
Lampiran 5. Hasil penilaian gambaran mikroskopis paru	64
Lampiran 6. Hasil output SPSS.....	69
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	80
Lampiran 8. Biodata penulis	83

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Alkohol dehidrogenase</i>
ALDH	: <i>Aldehid dehidrogenase</i>
ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CH ₃ OH	: Metil alkohol
CO ₂	: Karbon dioksida
CO	: Karbon monoksida
FID	: <i>Flame Ionization Detector</i>
GC	: <i>Gas Chromatography</i>
HCL	: Asam klorida
HE	: Hematoksilin Eosin
IL-1	: Interleukin-1
IL-8	: Interleukin-8
LD	: <i>Lethal Dose</i>
LD-1/10	: <i>Lethal Dose-1/10</i>
LD-10	: <i>Lethal Dose-10</i>
N ₂ O	: <i>Nitrous Oxide</i>
O ₂	: Oksigen
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar belakang: Penyalahgunaan metanol menyebabkan keracunan toksik di dalam tubuh yaitu organ paru dan asidosis format. Terapi asidosis yaitu dengan mensupresi enzim alkohol dehidrogenase (ADH) sebagai inhibitor untuk mencegah pembentukan asam format. Ranitidin memiliki aktivitas *inhibitor gastric alcohol* and enzim *hepatic dehydrogenase*.

Tujuan: Membuktikan pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

Metode: True experimental post test only with controlled group design. Sampel sebanyak 35 ekor tikus wistar jantan usia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) yang hanya diberi makan dan minum standar, kontrol positif 1 (K1) yang diberi dosis $\frac{1}{4}$ LD-100 metanol, kontrol positif 2 (K2) yang diberi dosis $\frac{1}{2}$ LD-100 metanol, kontrol positif 3 (K3) yang diberi dosis 1 LD-100 metanol, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi $\frac{1}{4}$ LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB, perlakuan 2 (P2) diberi $\frac{1}{2}$ LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB dan perlakuan 3 (P3) diberi 1 LD-100 metanol dan ranitidin 30 mg/kgBB. Penelitian dilakukan selama 8 hari. Pada hari ke-8, tikus diterminasi untuk diambil parunya serta dilakukan pengamatan histopatologi.

Hasil: Pada kelompok kontrol positif dan perlakuan ditemukan gambaran histopatologi oedema alveolus, destruksi septum interalveolaris dan infiltrasi sel radang dengan uji statistik *Mann Whitney* dan *Independent Samples T-Test*. Uji statistik kelompok antara K2 dan P2 gambaran edema dan destruksi menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$), namun kelompok K1 dengan P1 dan K3 dengan P3 gambaran edema dan destruksi serta antar kelompok gambaran infiltrasi menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada pengamatan antara kelompok P1, P2, P3 menunjukkan mikroskopis oedema, destruksi dan infiltrasi yang lebih berat dibanding K0, meskipun bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Simpulan: Pemberian ranitidin tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru tikus wistar.

Kata kunci: metanol, ranitidin, histopatologi, paru.

ABSTRACT

Background: Abuse of methanol toxicity poisoning in the body of the lungs and formic acidemia is a hazardous intoxication. The acidosis therapy for methanol poisoning is to suppress alcohol dehydrogenase (ADH) enzyme as an inhibitor to prevent formic accumulation. Ranitidine has gastric alcohol and hepatic aldehyde dehydrogenase enzymes as an inhibitor activity.

Aim: To prove the effect of ranitidine administration on lung hystopathology of the rats exposed by multilevel dose of methanol.

Methods: True experimental post-test only with controlled group design. Samples were thirty five 2-3 months, 150-250 grams weight male wistar rats were divided into seven groups randomly: control group (K) was only given standard food and drink, positive control group 1 (K1) was given a dose of $\frac{1}{4}$ LD- 100 methanol, positive control group 2 (K2) was given a dose of $\frac{1}{2}$ LD - 100 methanol, positive control group 3 (K3) was given a dose of 1 LD - 100 methanol, treatment group 1 (P1) was given $\frac{1}{4}$ LD - 100 methanol and 30 mg / kgBW dose of ranitidine, treatment group 2 (P2) was given $\frac{1}{2}$ LD – 100 methanol and 30 mg/kgBW dose of ranitidine and treatment group 3 (P3) was given 1 LD - 100 methanol and 30 mg/kgBW dose of ranitidine. This research was implemented for 8 days. On the 8th day, the rats were terminated for examining the lung hystopathology.

Results: To the positive control group and the treatment group were found the view of Histopathology alveolar edema, the destruction interalveolaris septum and infiltration of inflammatory cells from Mann Whitney dan Independent Samples T-Test. Statistical test between groups of K2 and P2 oedema view and destruction indicates significant differences ($p < 0.05$), while K1 with P1 and K3 with P3 on oedema and destruction view also on infiltration view indicates a contrast result insignificant difference ($p > 0.05$). The observation between P1 , P2 , P3 showed heavier oedema microscopic, destruction and infiltration than K0, whereas it was statically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Ranitidine administration wasn't take effect on lung hystopathology of the rats exposed by multilevel dose of methanol.

Keyword: Methanol, ranitidine, histopathology, lung.