

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

2.1 Tinjauan Pustaka

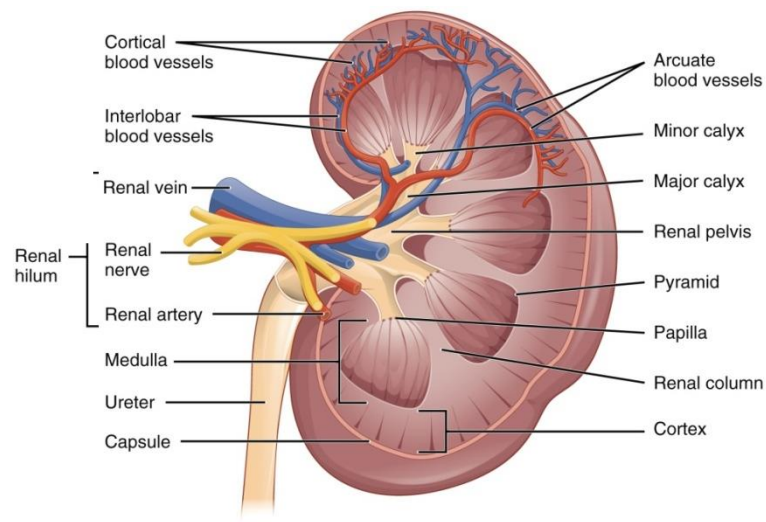
2.1.1 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah organ dalam sistem urinarius yang berbentuk seperti kacang dan terletak di retroperitoneal setinggi dinding posterior abdomen di samping kanan dan kiri columna vertebralis. Ginjal sebagian besar ditutup oleh arkus kostalis. Ginjal pada sistem urinarius manusia berjumlah 2 buah.

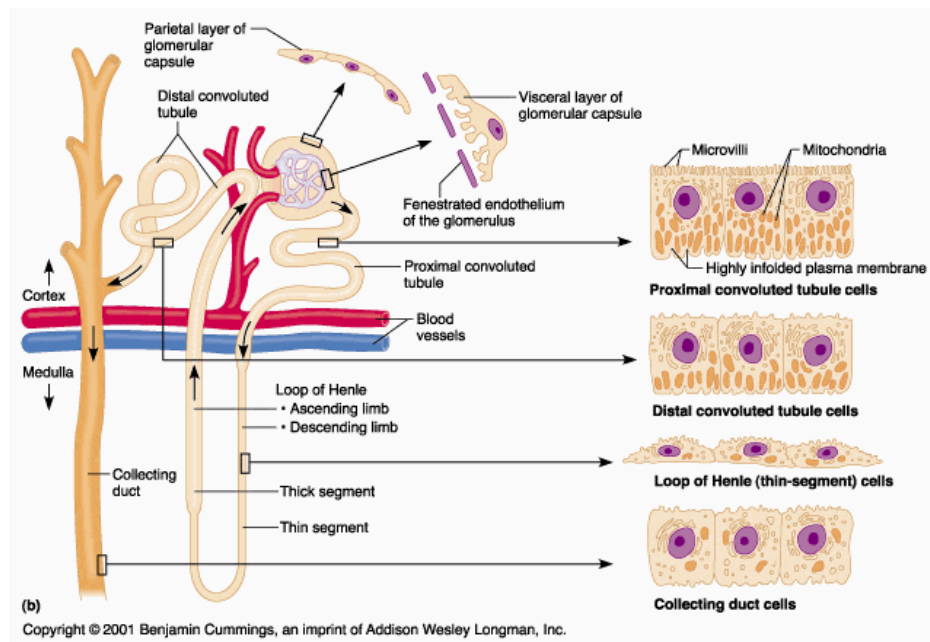
Pada irisan sagital ginjal, tampak bagian – bagian ginjal yaitu korteks ginjal dengan warna coklat gelap pada bagian luar ginjal, dan medula ginjal dengan warna lebih terang daripada korteksginjal pada bagian dalam. Medula renalis terdiri atas piramid renalis yang masing – masing memiliki basis yang menghadap ke korteks ginjal dan apeks (*papila renalis*) yang menghadap ke medial ginjal. Diantara piramid - piramid ginjal yang berdekatan terdapat bagian korteks yang meluas ke medula disebut kolumna renalis. Setiap piramid ginjal dan korteks diatas setiap basis piramid disebut sebagai lobus ginjal.¹⁻³

Setiap papila renalis dikelilingi oleh kaliks minor yang berbentuk seperti corong. Setiap dua atau tiga kaliks minor akan membentuk kaliks mayor. Selanjutnya kaliks mayor akan bergabung

menjadi pelvis renalis yang kemudian akan keluar melalui hilum renalis menjadi ureter dan turun ke kandung kemih.^{12,13}



Gambar 1. Anatomi Ginjal¹⁴



Gambar 2. Anatomi Tubulus Ginjal¹⁵

Tikus wistar mempunyai anatomi ginjal yang sedikit berbeda dari ginjal manusia. Jumlah nefron pada tikus wistar lebih sedikit dibandingkan manusia, yaitu hanya sekitar 30.000 – 35.000. Pada tikus wistar, ginjalnya mempunyai hanya satu papila renalis (*unipapillate*) sedangkan pada manusia memiliki banyak papila. Bagian korteks ginjal tikus wistar, sama halnya dengan ginjal manusia mengelilingi bagian medula. Bagian korteks ginjal tikus wistar memiliki pembagian yang sedikit berbeda dibandingkan ginjal manusia. Korteks ginjal tikus dibagi menjadi dua bagian, yaitu labirin korteks dan *medullary rays*. Labirin korteks didalamnya terdapat korpuskulum ginjal dan segmen tubulus yang rumit, sedangkan pada *medullary rays* dibentuk oleh segmen tubulus ginjal yang lurus. Perbedaan yang lainnya adalah, pada korpuskulum ginjal tikus wistar terletak di tiga bagian ginjal yaitu superfisial, midkortikal, dan nefron jukstamedular, sedangkan pada manusia hanya pada bagian korteks saja.¹⁶

2.1.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang mempunyai fungsi utama untuk mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit serta mengekskresikan produk – produk akhir metabolisme dan senyawa asing dalam tubuh. Dalam mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit, ginjal bekerja mempertahankan berbagai komponen plasma di dalam tubuh atau mengeluarkannya lewat urin. Demikian pula

dalam fungsinya untuk mengekskresikan sisa metabolisme dan senyawa asing tubuh, ginjal bekerja mengeluarkan zat – zat tersebut sehingga tidak menumpuk dan menjadi racun bagi tubuh.¹

Nefron adalah unit fungsional ginjal yang menjalankan tugas utama ginjal yaitu menghasilkan urin. Setiap ginjal terdiri atas kira-kira 1 juta nefron. Menurut letaknya, nefron dibagi menjadi dua jenis, yaitu nefron korteks yang terletak di lapisan luar korteks ginjal dan berhubungan dengan kapiler glomerulus serta nefron jukstamedula yang terletak di lapisan dalam korteks di samping medula.^{1,17}

Nefron mempunyai dua komponen yaitu komponen vaskular dan komponen tubular. Komponen vaskular nefron meliputi arteriol aferen, yang merupakan cabang dari arteri renalis; glomerulus; dan kapiler peritubulus.

Ketika masuk ke ginjal, arteri renalis membentuk suatu pembuluh – pembuluh halus yaitu arteriol aferen. Satu nefron memiliki satu arteriol aferen. Arteriol aferen kemudian mengalirkan darah ke glomerulus. Kapiler – kapiler darah glomerulus yang tidak difiltrasi menuju ke komponen tubular nefron melalui arteriol eferen. Arteriol eferen membentuk cabang – cabang kapiler yaitu kapiler peritubulus yang terletak di tepi tubulus ginjal. Kapiler peritubulus penting untuk mendarahi ginjal dan pertukaran antara komponen darah dengan cairan di tubulus.

Komponen tubular ginjal berawal dari kapsula bowman yang melingkupi glomerulus untuk mengumpulkan cairan dari kapiler glomerulus. Cairan yang terdapat di kapsula bowman akan difiltrasi kemudian mengalir ke tubulus proksimal di dalam korteks. Tubulus proksimal akan mereabsorpsi dan mensekresi komponen cairan di dalamnya secara tidak terkontrol. Tubulus proksimal akan melanjutkan ke segmen berikutnya yaitu ansa henle. Ansa henle akan membentuk gradien osmotik di medula ginjal untuk menghasilkan urin dengan konsentrasi beragam. Ansa henle kemudian melanjutkan ke tubulus distal dan duktus koligentes agar Na^+ dan H_2O direabsorpsi terkontrol serta agar K^+ dan H^+ disekresi. Cairan dari duktus koligentes berupa urin kemudian masuk ke pelvis ginjal dan akan menuju ke ureter untuk dibuang melalui uretra.¹

2.1.3 Histologi Ginjal

2.1.3.1 Korpuskulum Ginjal¹⁷

Korpuskulum ginjal adalah bagian awal dari nefron, terdiri atas glomerulus yang dilapisi oleh kapsula bowman. Kapsula bowman mempunyai dua lapis dinding, yaitu lamina parietal yang membungkus bagian luar kapsula bowman dan lamina viseral yang menyelimuti kapiler glomerulus. Ruangan diantara lamina parietal dan lamina viseral disebut ruangan kapsular yang berisi hasil filtrasi kapiler glomerulus dan lapisan viseral.

Lamina parietal dilapisi oleh epitel skuamus simpleks, didukung oleh lamina basalis dan serabut retikuler yang tipis. Jenis epitel ini berubah menjadi epitel kuboid simpleks saat memasuki polus tubular.

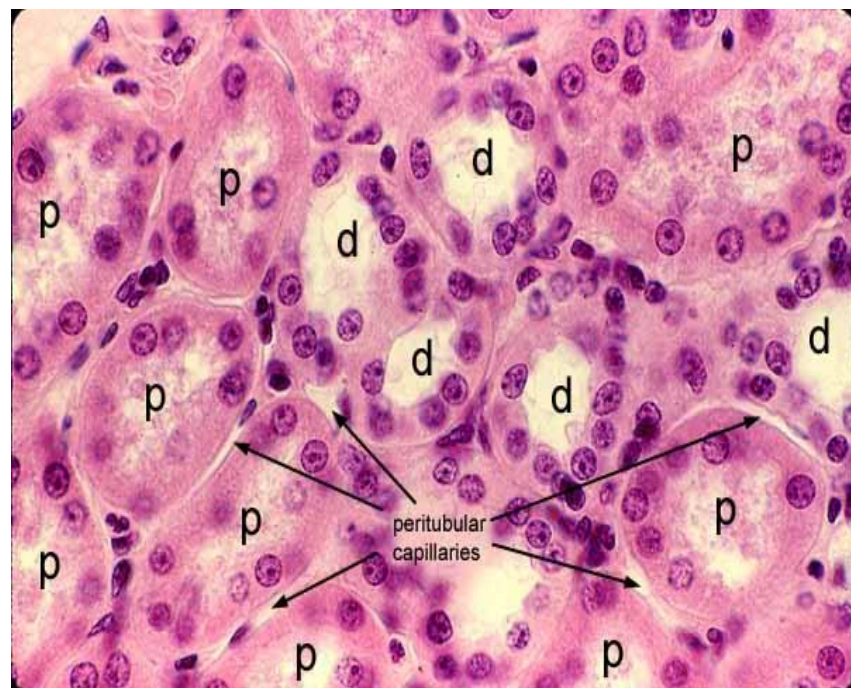
2.1.3.2 Tubulus Kontortus Proksimal

Tubulus proksimal adalah saluran yang berkelok – kelok, biasanya terlihat pada gambaran korteks ginjal. Bangunan ini mempunyai epitel kuboid simpleks atau silindris lemah dengan bagian basal lebih lebar daripada apeksnya. Membrana basalis terlihat jelas dengan pengecatan PAS. Batas sel tubulus proksimal tidak jelas. Tubulus proksimal mengabsorpsi 60 – 65 % air yang telah difiltrasi oleh korpuskulum ginjal bersamaan dengan nutrien, ion – ion, vitamin, dan protein plasma berukuran kecil. Air dan zat terlarut di dalamnya mengikuti gradien osmotik menyeberangi dinding tubulus untuk dibawa oleh kapiler peritubulus. Tubulus proksimal juga secara aktif mereabsorpsi semua glukosa dan asam amino hasil filtrasi dan sekitar 85 % Natrium Klorida dan ion – ion lain.¹⁷

Pada pewarnaan dengan *Haematoxylin and Eosin*(H&E), sel – sel tubulus proksimal mempunyai sitoplasma asidofilik. Hal ini disebabkan karena tubulus proksimal mempunyai banyak mitokondria. Pada permukaan sel tubulus proksimal terdapat banyak mikrovili panjang yang membentuk *brush border* untuk

fungsi reabsorpsi, intinya besar dan bulat terletak agak ke arah basis. Pada gambaran histologi, *brush border* terlihat seperti bulu – bulu halus mengelilingi lumen tubulus proksimal. Komponen vaskular jarang terlihat pada sediaan histologi tubulus proksimal.¹⁷

Tubulus proksimal mempunyai aktivitas sekresi tubulus, yaitu suatu proses aktif perpindahan substansi dari kapiler peritubulus ke lumen tubulus. Aktivitas ini menjadi media ekskresi dengan tingkatan lebih tinggi untuk mengekskresi anion organik seperti kolin, kreatinin, dan senyawa asing tubuh lainnya dibandingkan hanya dengan filtrasi glomerulus.¹⁷



Gambar 3. Gambaran Histologi Tubulus Proksimal Ginjal¹⁸

Tubulus proksimal pada tikus wistar menjadi bagian terbanyak dari parenkim korteks. Pada tikus wistar, panjang tubulus proksimal kurang lebih 8 mm, sedangkan pada manusia lebih panjang yaitu 14 mm. Tubulus proksimal pada tikus wistar terbagi menjadi tiga segmen yaitu bagian awal tubulus proksimal yang terdiri dari glomerulus sampai 2/3 pars konvoluta (S1), sisa tubulus proksimal konvoluta dan awal pars rekta (S2), serta sisa tubulus proksimal pada korteks bagian dalam dan bagian luar medula (S3). S1 memiliki *brush border* yang tinggi, S2 memiliki *brush border* yang lebih pendek, dan S3 memiliki *brush border* yang tinggi.¹⁶

2.1.4 Kerusakan Sel Tubulus Proksimal Akibat Zat Toksik

Zat toksik seperti metanol dapat menyebabkan terjadinya nekrosis pada ginjal pada pemberian akut. Nekrosis yang paling sering terjadi adalah di tubulus proksimal atau dapat juga disebut Nekrosis Tubular Akut yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut.¹⁹

Nekrosis Tubular Akut (NTA) adalah suatu lesi ginjal ditandai dengan adanya destruksi dan nekrosis sel epitel tubulus dan penurunan akut fungsi ginjal. Secara histopatologi, NTA digambarkan tidak adanya nukleus serta sitoplasma homogen dan eosinofilik dengan bentuk tetap. Sel epitel tubulus proksimal merupakan bagian dari ginjal yang mudah terkena kerusakan akibat kasus nefrotoksik. Hal ini

disebabkan karena epitel tubulus proksimal lemah dan mudah bocor, sehingga aliran bahan – bahan nefrotoksik dapat menuju tubulus proksimal ginjal dan mudah terakumulasi di dalamnya. Faktor – faktor seperti : permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif ion dan asam organik, serta kemampuan sel epitel tubulus dalam melakukan pemekatan zat juga menjadi faktor yang memudahkan tubulus ginjal mengalami cedera toksik.¹⁹NTA bersifat reversibel karena membran basalis sel tubulus masih intak sehingga bisa mengalami regenerasi sel.^{19,20}

2.1.5 Nekrosis Tubular Akut (NTA)

Menurut Rinawati dan Aulia (2011), nekrosis tubulus akut adalah kelainan ginjal akut yang disebabkan oleh cedera iskemia atau nefrotoksin pada epitel tubulus ginjal, sehingga dapat terjadi kerusakan dan kematian epitel tubulus. Secara histopatologi, penyakit ini ditandai dengan adanya destruksi sel epitel tubulus dan secara klinis oliguria yang menandakan adanya supresi akut fungsi ginjal.²⁰

Nekrosis tubular akut karena nefrotoksin disebabkan karena racun seperti logam berat, pelarut organik, maupun obat – obatan seperti gentamisin dan antibiotik, serta medium kontras radiografik. Nefrotoksin ini dapat menyebabkan vasokonstriksi atau cedera tubulus ginjal secara langsung.^{19,20}

Cedera tubulus tersebut ditandai dengan terjadinya kerusakan permukaan sel tubulus yang bermuatan listrik untuk reabsorpsi dan

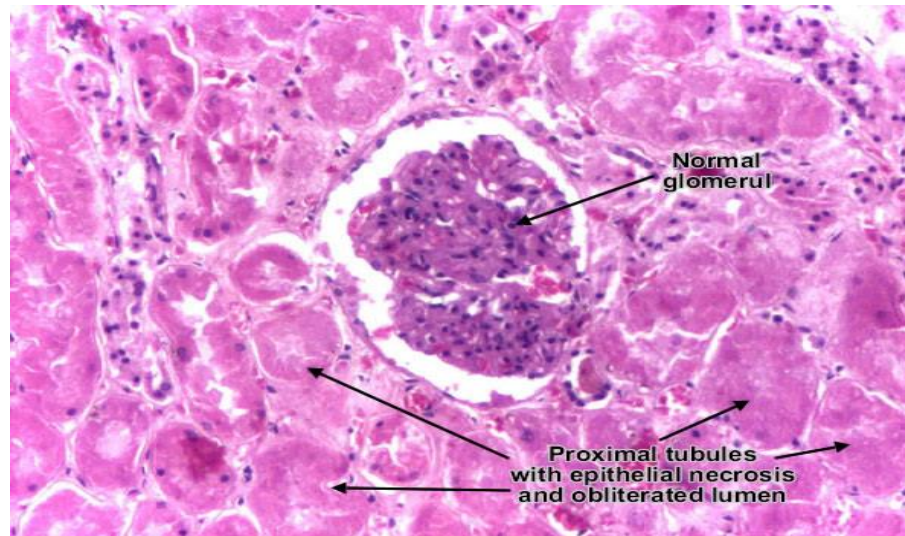
sistem transpor aktif untuk ion – ion dan asam organik karena nefrotoksin, sehingga akan memicu terbentuknya debris tubulus yang akan menghambat aliran urin. Terhambatnya aliran urin akan meningkatkan tekanan intra tubulus. Jika tekanan intra tubulus tinggi terus menerus, akan menjadikan cairan dalam intra tubulus bocor ke interstisium dan mengakibatkan tubulus menjadi kolaps sedangkan interstisium menjadi memiliki tekanan yang tinggi.¹⁹

Menurut Rinawati dan Aulia (2011), cedera tubulus akibat iskemia diawali dengan deplesi ATP secara cepat akibat deplesi oksigen. Iskemia disebabkan oleh asam format yang menghambat kerja sitokrom C oksidase di mitokondria. Adanya inhibisi ini menyebabkan berhentinya rantai pernapasan di mitokondria sehingga mitokondria tidak dapat menghasilkan ATP untuk sel. Akibatnya terjadilah hipoksia sel.

Deplesi ATP menyebabkan terganggunya sitoskeletal epitel tubulus proksimal dan hilangnya mikrovili disertai perpindahan lokasi integrin dari permukaan basal ke permukaan apikal. Pada keadaan normal, integrin di permukaan basal berperan pada adhesi epitel. Akibat perpindahan lokasi ini, epitel tubulus terlepas. Adanya dinding tubulus yang tidak dilapisi epitel menyebabkan filtrat bocor lalu masuk kembali ke sirkulasi. Mekanisme ini sering disebut dengan fenomena *back – leak*. Deplesi ATP juga akan mengaktifkan protease yang menyebabkan cedera oksidatif epitel tubulus dan endotel kapiler akibat

pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) saat reperfusi. Cedera oksidatif tersebut bersama dengan vasokonstriktor endotelin akan menyebabkan vasokonstriksi, kongesti, hipoperfusi, dan ekspresi molekul adhesi. Ekspresi molekul adhesi dan sitokin yang dihasilkan epitel tubulus akan mengawali infiltrasi leukosit, sehingga terjadi obstruksi mikrosirkulasi. Pengelepasan sitokin dan ROS oleh leukosit tersebut dapat merusak epitel tubulus sehingga terjadi nekrosis tubular akut.

Kerusakan tubulus proksimal ginjal akibat zat nefrotoksik terlihat dari adanya berkurang atau hilangnya brush border, hilangnya nukleus, terdapat debris nekrotik di dalam lumen tubulus proksimal dan badan apoptosis, terdapat gambaran degenerasi hidropik, serta adanya *hyalin cast* di tubulus distal. Tubulus proksimal yang mengalami kerusakan akan menyebabkan retensi cairan, sehingga terjadi uremia, hiperkalemia, edema, ketidakseimbangan elektrolit, asidosis, peningkatan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) sekitar 25 – 30 mg/ dl per hari, dan kreatinin kira – kira 2,5 mg/ dl per hari.²⁰



Gambar 4. Gambaran Histopatologi NTA pada ginjal²¹

2.1.6 Faktor – faktor yang mempengaruhi Nekrosis Tubular Akut

2.1.6.1 Zat toksin

Dalam peranannya mengeliminasi obat – obat dan zat toksik, sel tubulus ginjal terutama tubulus proksimal sangat rentan mengalami gangguan (*injury*). Hal ini disebabkan karena sebagian besar darah melalui ginjal serta adanya hipertonisitas medula dan tubuli menyebabkan obat dan metabolitnya terkonsentrasi di ginjal sebelum diekskresikan melalui urin.² Zat toksik akan merusak mitokondria pada sel tubulus, yang akan meningkatkan stres oksidatif, kemudian memicu terbentuknya radikal bebas. Pada akhirnya obat – obat ini akan menyebabkan nekrosis tubular akut (NTA).

Sel – sel tubulus ginjal berada dalam hipoksia relatif karena metabolisme untuk transpor aktif beberapa filtrat glomerulus melalui jalur Na^+/K^+ ATP – ase tinggi akibat adanya obat dan zat toksin. Kerja sel tubulus yang aktif dan keadaan hipoksia menyebabkan sel tubulus sensitif terhadap *injury*.¹⁹

2.1.6.2 Obat

Obat – obatan seperti : amfoterisin B, tetrasiklin, aminoglikosida, OAINS, parasetamol dosis tinggi, zat kontras, pelarut organik, dan lain – lain dapat menyebabkan efek toksik pada sel tubulus ginjal.^{8,6} Lama pemberian dan tingginya dosis obat mempertinggi efek toksik obat terhadap ginjal. Efek toksik yang nampak pada ginjal salah satunya adalah nekrosis tubular proksimal akut.²

2.1.6.3 Vasokonstriksi pembuluh darah ginjal

Nekrosis Tubular Akut bisa disebabkan karena perfusi ginjal tidak adekuat selama periode waktu tertentu yang menyebabkan iskemik. Padahal perfusi ginjal diperlukan untuk mensuplai ATP bagi sel – sel ginjal untuk dapat menjalankan fungsinya.

Cedera ginjal iskemik ditandai dengan perubahan hemodinamik yang mencolok yang menyebabkan GFR menurun.

Salah satu perubahan hemodinamik yang dapat dilihat adalah vasokonstriksi intrarenal, yang menyebabkan penurunan aliran plasma glomerulus dan penurunan suplai oksigen ke tubulus pars ascenden dan segmen tubulus proksimal. Vasokonstriksi ini juga tidak terlepas dari pengaruh vasokonstriktor yang terdapat dalam tubuh, yaitu renin – angiotensin, norepinefrin, dan endotelin. Selain itu obat – obatan seperti OAINS, antagonis reseptor angiotensin (ARB), enzim konversi angiotensin (ACEI), dan siklosporin A juga dapat mempengaruhi hemodinamik ginjal.^{2,19}

2.1.6.4 Usia

Usia lebih dari 60 tahun rentan mengalami nefrotoksisitas akibat obat. Hal ini disebabkan karena seiring proses penuaan, terjadi degenerasi fungsi ginjal sehingga menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Selain itu, orang tua biasanya mengkonsumsi banyak obat (polifarmasi) dan adanya perubahan komposisi cairan tubuh yang akan meningkatkan risiko nekrosis tubulus proksimal ginjal.²

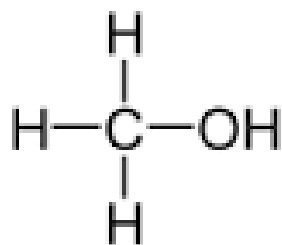
2.1.6.5 Penyakit Ginjal

Pada penyakit gangguan ginjal akut dan penyakit ginjal kronik terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan iskemia sel tubulus, sehingga rentan terhadap nefrotoksisitas obat.

Pada penyakit sindroma nefrotik terjadi penurunan aliran darah ke ginjal. Akibatnya konsentrasi obat dan zat toksik meningkat di sirkulasi.²

2.1.7 Metanol

Metanol (methyl alcohol ; carbinol ; alcohol kayu) diperoleh dari distalasi destruktif kayu, merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH_3OH , memiliki berat molekul 32,04. Metanol memiliki titik didih 64.5°C , bersifat ringan, mudah menguap, tidak berwarna, mudah terbakar, dan berbau sedikit lebih manis daripada etanol. Dalam bidang industri, metanol digunakan sebagai bahan tambahan pada bensin, bahan pemanas ruangan, pelarut industri pada larutan mesin fotocopy, serta bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein. Dalam rumah tangga paling sering dijumpai dalam bentuk “canned heat” atau cairan pembersih kaca mobil.^{22,23} Metanol juga digunakan sebagai campuran dengan etanol untuk minuman keras tradisional.²



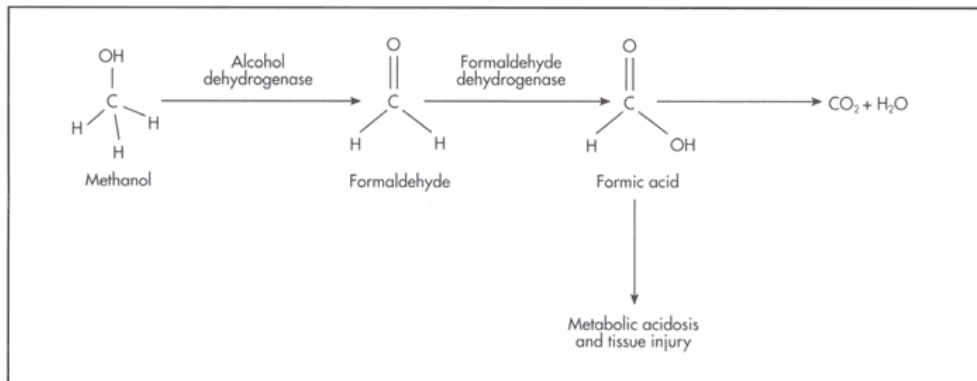
Gambar 5. Struktur kimia metanol

2.1.7.1 Farmakodinamik

Metanol akan diubah di dalam hepar menjadi formaldehid oleh enzim Alkohol Dehidrogenase, kemudian formaldehid oleh enzim Aldehid Dehidrogenase akan diubah menjadi asam format. Perubahan metanol menjadi formaldehid berlangsung cepat, akan tetapi perubahan dari formaldehid menjadi asam format berlangsung lambat. Hal ini dapat menjelaskan alasan terjadinya gejala laten pada waktu antara tertelan metanol dan efeknya.²⁴

Selanjutnya asam format akan diubah menjadi 10-formil tetrahidrofolat oleh enzim 10 formil tetrahidrofolat sintase, kemudian 10-formil tetrahidrofolat dioksidasi dengan bantuan enzim 10-formil tetrahidrofolat dehidrogenase menjadi karbon dioksida dan air. Metabolisme asam format berlangsung sangat lama, sehingga apabila terakumulasi dalam tubuh dapat menyebabkan asidosis metabolik.²⁵

Metanol sebenarnya tidak memberikan efek toksik yang signifikan. Toksisitas yang terjadi pada metanol disebabkan oleh hasil oksidasi yaitu berupa formaldehid dan terutama asam format yang merupakan zat beracun bagi tubuh.²⁵



Gambar 6. Metabolisme Metanol²⁶

2.1.7.2 Farmakokinetik

2.1.7.2.1 Absorpsi

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 adanya ketidaknyamanan dalam saluran cerna. Adanya makanan dalam saluran cerna terutama lemak dan protein, akan memperlambat absorpsi metanol dalam saluran cerna. Metanol dalam bentuk larutan lebih lambat diserap dibanding dengan metanol yang murni.^{27,28}

2.1.7.2.2 Distribusi

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 0,6L/kg. Metanol tidak berikatan dengan protein jaringan dan sulit untuk didistribusikan ke jaringan lemak. Kadar puncak dalam darah dapat tercapai pada 30-90 menit setelah paparan.^{27, 28}

2.1.7.2.3 Metabolisme

Metanol akan dibawa ke hepar yang merupakan tempat metabolisme primer metanol. Di hepar, metanol akan dioksidasi menjadi metanal (HCHO, formaldehida) kemudian menjadi asam metanoat (HCOOH, asam format). Selanjutnya asam format akan didetoksifikasi menjadi karbon dioksida. Dalam metabolismenya, metanol membutuhkan enzim alkohol dehidrogenase, aldehyd dehidrogenase, dan mekanisme *folate-dependent*.

Apabila asam format yang terbentuk gagal untuk dimetabolisme menjadi CO₂ dan H₂O oleh tubuh akan menyebabkan toksisitas. Hal tersebut disebabkan

oleh karena terjadinya asidosis metabolik yang membentuk *anion gap*.^{27,28}

2.1.7.2.4 Ekskresi

Metanol dapat dikeluarkan melalui muntahan. Dalam jumlah kecil metanol diekskresikan melalui pernafasan, keringat, dan urin. Sekitar 3% dari metanol yang masuk ke tubuh diekskresikan melalui paru atau diekskresikan melalui urin. Metanol diekskresikan secara lambat dari dalam tubuh buktinya metanol masih bisa didapatkan didalam tubuh selama 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Apabila kadar metanol dalam darah kurang dari 100 mg/ kgBB, waktu paruh metanol adalah 2,5-3 jam. Namun apabila kadar metanol dalam darah meningkat sampai melebihi 300mg/ml (intoksikasi berat) waktu parunya menjadi 27 jam (24-30 jam). Jika keadaan ini terjadi, maka sejumlah besar metanol akan dieliminasi dalam bentuk aslinya melalui paru dan ginjal.^{27,28}

2.1.7.3 Intoksikasi metanol pada tikus wistar

Metanol dapat menyebabkan intoksikasi pada manusia yang apabila pengobatannya tidak adekuat atau bahkan tidak diobati akan menyebabkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Intoksikasi metanol biasanya ditemukan pada orang yang mengkonsumsi alkohol yang diproduksi secara ilegal, juga bisa dari konsumsi yang bukan minuman, mungkin bisa dari ketidaksengajaan tertelan metanol. Setelah tubuh terpapar metanol terjadi periode laten yang akan menimbulkan depresi sistem saraf pusat dan gejala laten selama 12 sampai 24 jam. Pada periode laten tersebut, terjadi penimbunan format dalam darah (format asidemia) yang apabila tubuh tidak mampu untuk mengkompensasinya akan menyebabkan asidosis metabolik. Dalam keadaan lebih parah dapat menimbulkan gagal ginjal bahkan sampai kematian.²⁸

Tikus wistar memiliki kandungan tetrahidrofolat dalam hepar dan 10-formilotetrahidrofolat yang tinggi sehingga ketika terpapar oleh metanol, tikus tidak menunjukkan kumpulan gejala keracunan metanol. Maka untuk membuat tikus sensitif terhadap metanol agar mempunyai respon yang sama dengan manusia ketika terpapar oleh metanol, tikus wistar harus diberikan N_2O . N_2O digunakan untuk memecah tetrahidrofolat hepar sehingga kadar folat pada tikus rendah dan dapat suseptibel terhadap paparan metanol.¹⁰

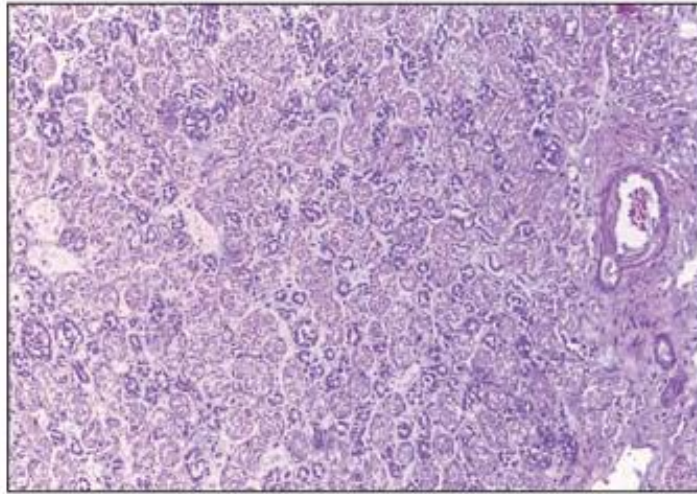
2.1.7.4 Gambaran post – mortem intoksikasi metanol pada tubulus proksimal ginjal tikus wistar

Distribusi metanol di berbagai jaringan dan organ bervariasi, konsentrasi metanol tertinggi pada *post – mortem* terdapat pada otak dan ginjal dibandingkan dengan yang terdapat di vena femoralis.²⁹

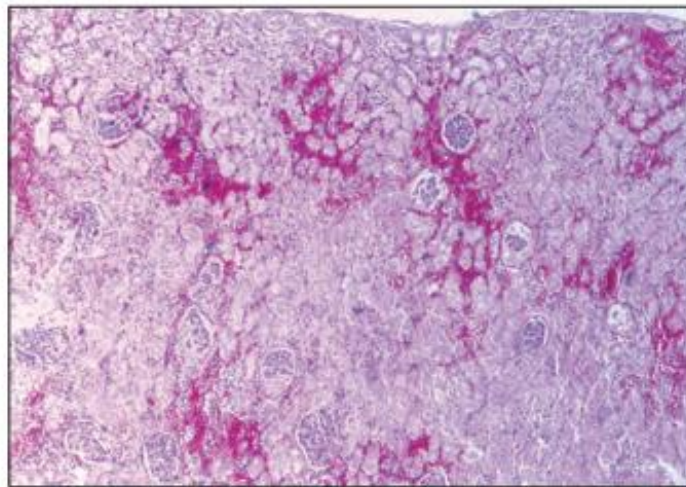
Telah diketahui sebelumnya bahwa toksisitas metanol disebabkan oleh metabolitnya yaitu formaldehid dan asam format. Formaldehid menyebabkan degenerasi pada sel ginjal, sedangkan asam format menyebabkan asidosis metabolik yang juga akan berefek pada nekrosis ginjal.³⁰

Pada penelitian sebelumnya oleh Harald Jung, dkk (2014), dilakukan penelitian terhadap wanita hamil yang meninggal empat hari setelah rawat inap di rumah sakit akibat intoksikasi metanol. Wanita tersebut diautopsi untuk diambil organ ginjal dan beberapa bagian otak untuk dianalisis tingkat kerusakannya secara histopatologi.²⁹

Pemeriksaan *post – mortem* ginjal, ditemukan gambaran histopatologi nekrosis pada tubulus ginjal dan perdarahan pada beberapa bagian korteks ginjal, dilihat dengan perbesaran 100 kali menggunakan pewarnaan *Haematoxylin- Eosin* (HE).²⁹



Gambar 7. Gambaran *post – mortem* nekrosis tubulus ginjal (HE, perbesaran 100 kali)²⁹

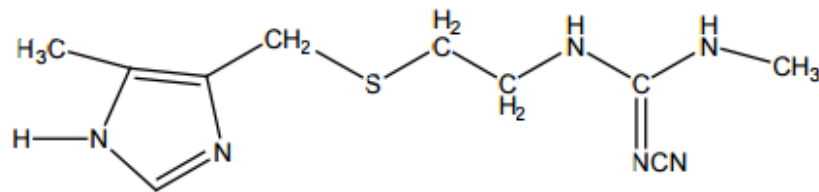


Gambar 8. Gambaran *post – mortem* perdarahan beberapa area korteks ginjal (HE, perbesaran 100 kali)²⁹

2.1.8 Ranitidin

Ranitidin merupakan antagonis histamin dari reseptor H₂ dimana sebagai antagonis histamin, ranitidin dikenal lebih potensial daripada simetidin 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.

Rumus struktur



Gambar 9. Struktur kimia ranitidin²⁷

2.1.8.1 Farmakodinamik^{27,31}

Ranitidin bekerja dengan menghambat reseptor histamin H₂ secara selektif dan reversibel. Perangsangan reseptor histamin H₂ yang terletak pada sel parietal di lambung akan merangsang sekresi asam lambung. Adanya histamin akan mengaktifkan pompa proton (H⁺ / K⁺ + ATPase) yang akan membentuk cAMP dan merangsang sel parietal untuk mensekresi HCl atau asam lambung.

Dengan adanya antihistamin (ranitidin), maka jumlah cAMP intrasel akan berkurang sehingga sekresi asam lambung oleh sel parietal dapat dihambat.

2.1.8.2 Farmakokinetik^{27,31}

2.1.8.2.1 Absorpsi

Ranitidin dapat diberikan secara oral, intravena, dan intraduodenal. Bioavailabilitas ranitidin sekitar 50% sampai 60% dan akan meningkat pada pasien dengan penyakit hepar.

2.1.8.2.2 Distribusi

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

2.1.8.2.3 Metabolisme

Metabolisme lintas pertama ranitidin terjadi di hepar dalam jumlah yang cukup besar setelah pemberian oral.

2.1.8.2.4 Ekskresi

70% ranitidin diekskresi dalam bentuk asalnya di ginjal melalui urine dengan waktu paruh sekitar 1,7-3 jam pada orang dewasa, dan memanjang pada orang tua dan pasien gagal

ginjal. Pada pasien dengan penyakit hepar, waktu paruh ranitidin juga akan memanjang namun tidak signifikan perpanjangan waktu paruh pada pasien gagal ginjal.

2.1.8.2.5 Indikasi^{27,31}

Ranitidin diindikasikan untuk tukak peptik. Pada manusia, dosis ranitidin 300 mg/hari menyebabkan penurunan sekresi asam lambung sebesar 70%, sedangkan penurunan terhadap sekresi asam lambung pada malam hari sebesar 90%. Ranitidin juga mempercepat penyembuhan tukak lambung, tukak duodenum, menghilangkan gejala *reflux esophagitis*, dan mengurangi hipersekresi asam lambung pada sindrom *Zollinger-Ellison*.

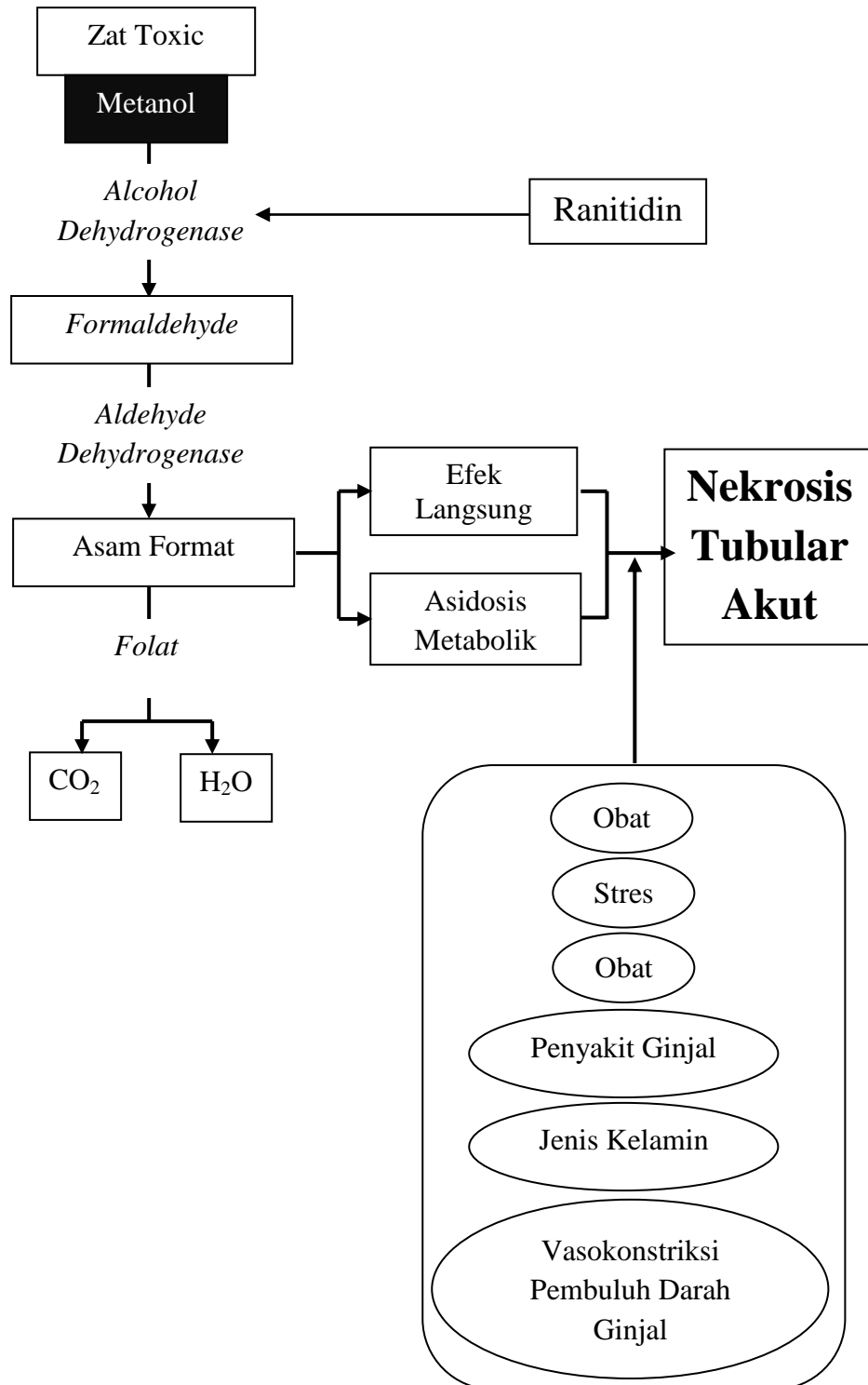
2.1.8.2.6 Efek samping^{27,31}

Penggunaan ranitidin dapat menimbulkan gejala somnolen, letargi, gelisah, bingung, disorientasi, agitasi, halusinasi dan kejang. Gejala-gejala tersebut akan menghilang atau membaik bila pengobatan dihentikan. Ranitidin juga bisa mengakibatkan gangguan SSP ringan (kebingungan, delirium, halusinasi, bicara tidak jelas, dan sakit kepala).

2.1.8.2.7 Efek Ranitidin terhadap Metanol¹⁰

Berdasarkan penelitian sebelumnya, ranitidin dapat menghambat enzim alkohol dehidrogenase gaster dan enzim aldehyd dehidrogenase hepar, serta dapat meningkatkan bioavailabilitas dari etanol dosis rendah. Sebagai penawar intoksikasi metanol, ranitidin bekerja mengurangi efek penurunan pH darah dan bikarbonat melalui metabolisme metanol. Pada penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa ranitidin dapat menghambat metabolisme metanol yang menghasilkan asam format sehingga kadar asam format menjadi berkurang. Selain itu, ranitidin juga dipertimbangkan dapat menurunkan produksi dari asam laktat sehingga dapat mencegah asidosis yang disebabkan oleh efek langsung ke aktivitas enzim laktat dehidrogenase.

2.2 Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka Teori

Pada penelitian yang akan dilakukan, diberlakukan pengontrolan terhadap beberapa variabel sehingga tidak semua variabel dalam kerangka teori akan diteliti pada penelitian ini. Oleh karena itu, akan dilakukan penghilangan variabel sebagai berikut :

- 1) Obat, zat nefrotoksik selain metanol, dan vasokonstriksi pembuluh darah ginjal

Variabel ini ditiadakan dalam penelitian karena pada penelitian ini tidak memberikan paparan ataupun manipulasi terhadap metanol yang mengganggu fungsi organ.

- 2) Nutrisi

Nutrisi ditiadakan dalam penelitian ini karena semua tikus diberi makanan dan minuman yang sama (*ad libitum*) sehingga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

- 3) Usia

Seiring dengan bertambahnya usia, terdapat degenerasi fungsi dari ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Variabel ini ditiadakan karena tikus yang dipilih sebagai sampel berusia sama yaitu antara 2 sampai 3 bulan.

- 4) Jenis kelamin

Dalam penelitian ini, pengaruh jenis kelamin dihilangkan karena tikus yang dipilih sebagai sampel, semuanya berjenis kelamin jantan.

- 5) Stres

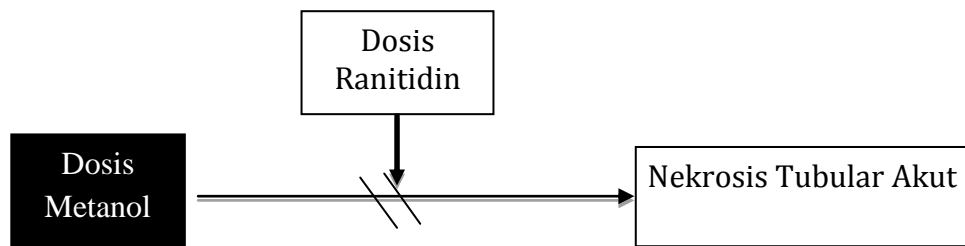
Sulitnya mengukur tingkat stress psikologi tikus, sehingga variabel ini dihilangkan. Selain itu, pada penelitian ini semua tikus diperlakukan sama dan diamati dari awal penelitian sampai akhir sehingga dianggap memiliki tingkat stress psikologis yang sama.

6) Penyakit ginjal

Tikus yang dalam keadaan tidak sehat dan memiliki kelainan anatomi masuk dalam kriteria eksklusi. Oleh karena itu, adanya penyakit ginjal dapat diabaikan.

2.3 Kerangka Konsep

Setelah dilakukan penghilangan variabel pada kerangka teori, maka dihasilkan kerangka konsep sebagai berikut :



Gambar 11. Kerangka konsep

2.4 Hipotesis

2.4.1 Hipotesis Mayor

Pemberian ranitidin akan mengurangi jumlah nekrosis tubulus proksimal ginjal tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat yang akan terlihat pada gambaran histopatologi.

2.4.2 Hipotesis Minor

- 1) Kelompok pemberian ranitidin pada metanol dosis bertingkat tampak lebih sedikit sel tubulus proksimal ginjal tikus wistar yang nekrosis dibandingkan kelompok pemberian metanol dosis bertingkat yang tidak diberi ranitidin.
- 2) Perbandingan gambaran histopatologi sel tubulus proksimal ginjal tikus wistar pada kelompok pemberian ranitidin dan metanol dosis bertingkat terdapat adanya sel tubulus proksimal yang nekrosis dengan jumlah lebih banyak daripada kelompok tanpa pemberian apapun, akan tetapi masih lebih sedikit jumlah nekrosisnya dibandingkan kelompok dengan pemberian metanol dosis bertingkat saja.
- 3) Dosis maksimal metanol yang dapat dihambat oleh ranitidin dengan dosis 30 mg/kg intraperitoneal *single dose* adalah dosis letal (LD-100) metanol yaitu 14 g/ kgBB.

