

## BAB 2

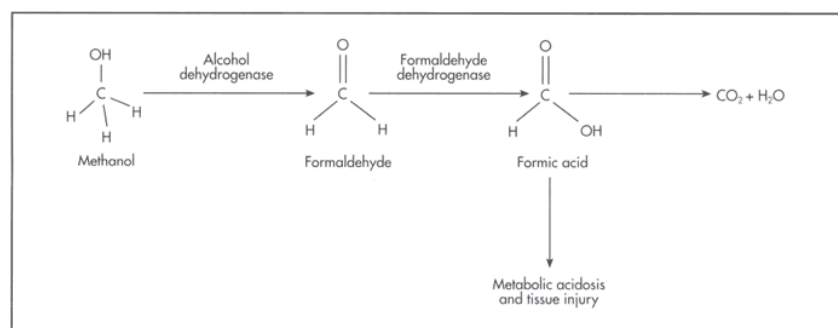
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Metanol

##### 2.1.1 Pengertian

Metanol diperoleh dari distilasi destruktif kayu, merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia  $\text{CH}_3\text{OH}$ , memiliki berat molekul 32,04. Metanol memiliki titik didih  $64,5^\circ\text{C}$ , bersifat ringan, mudah menguap, tidak berwarna dan mudah terbakar. 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.<sup>3</sup>

##### 2.1.2 Farmakodinamik



Gambar 1. Metabolisme metanol<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>10</sup>

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).<sup>3</sup> 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.<sup>10</sup>

Asam format bebas hasil dari metabolisme metanol ini dapat menembus blood-brain barrier (BBB) yang menyebabkan toksisitas

sistem saraf pusat. 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.<sup>3</sup>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.<sup>3,7,11</sup>

### 2.1.3 Farmakokinetik

#### a. 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 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 kecuali jaringan lemak dan tulang, disini konsentrasi metanol paling rendah.<sup>3,12</sup>

b. 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. Kadar puncaknya dalam darah dapat tercapai 30-90 menit setelah paparan.<sup>12,13</sup>

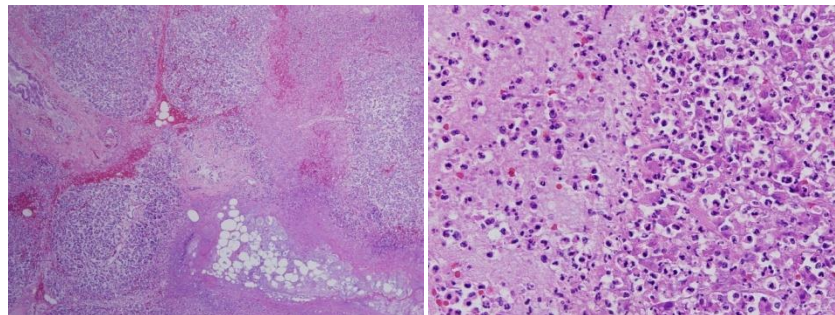
c. Ekskresi

Metanol dapat dikeluarkan dengan membuat muntah dan dalam jumlah kecil diekskresikan melalui pernafasan, keringat, dan urin. Metanol diekskresikan secara lambat dari dalam tubuh. Setelah diekskresikan metanol masih bisa didapatkan didalam tubuh selama 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Apabila kadar metanol dalam darah rendah, waktu paruhnya adalah 2-3 jam. Pada intoksikasi ringan, waktu paruh antara 14-20 jam. Namun apabila kadar dalam darahnya meningkat sampai melebihi 300mg/ml (intoksikasi berat) waktu paruhnya menjadi 27 jam (24-30). Jika keadaan ini terjadi maka sejumlah besar metanol akan dieliminasi dalam bentuk yang

tidak berubah melalui paru dan ginjal.<sup>37</sup>

#### 2.1.4 Post-mortem intoksikasi metanol

Metanol termasuk dalam racun volatil , dimana dosis letalnya berbeda pada setiap orang . Kematian timbul pada pemberian 30 – 60ml pemberian metanol . Gejala kadang tidak tampak hingga 26 jam atau lebih setelah keracunan , tetapi tiba-tiba penderita dapat meninggal karena efek depresi pada sistem saraf pusat , edema serebri, dan asidosis akibat dari oksidasi yang lambat dan tidak sempurna dari metanol.<sup>14</sup>



Gambar 2. Gambaran post mortem intoksikasi alkohol pada pankreas<sup>15</sup>

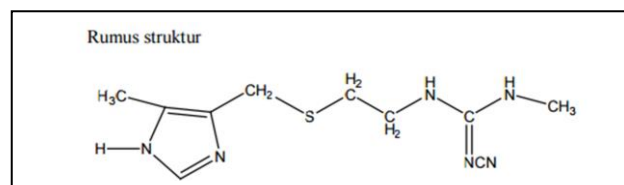
Pada kasus keracunan alkohol, hasil autopsi pankreas menunjukkan pada perbesaran rendah terdapat perdarahan, nekrosis, dan nekrosis lemak , sementara pada perbesaran yang lebih kuat terdapat sel-sel inflamasi akut sudah menyusup ke dalam parenkim pankreas asinus, *ductus*, dan islet of Langerhans, dan juga meninggalkan debris nekrotik . *Proteolytic digestion* menyebabkan pembuluh darah rusak sehingga terjadi perdarahan intersisial dan edema. Enzim lipolitik

yang mencerna lemak peripankreatik akan menyebabkan nekrosis lemak.<sup>15</sup>

## 2.2 Ranitidin

### 2.2.1 Pengertian

Ranitidin merupakan antagonis histamin dari reseptor H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> ini bekerja untuk menghambat sekresi asam lambung.<sup>16</sup>



Gambar 3. Struktur kimia ranitidin<sup>13</sup>

### 2.2.2 Farmakodinamik

Ranitidin menghambat reseptor histamin H<sub>2</sub> secara selektif dan reversibel. Perangsangan dari reseptor histamin H<sub>2</sub> 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.<sup>13</sup> 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.<sup>16</sup>

### 2.2.3 Farmakokinetik

#### a. Absorpsi

Diabsorpsi secara oral dengan bioavailabilitas 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%.<sup>13</sup>

#### b. Distribusi

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.<sup>13</sup>

#### c. Metabolisme

Metabolisme lintas pertama terjadi di hati dalam jumlah yang cukup besar setelah pemberian oral.<sup>13</sup>

#### d. Ekskresi

Sekitar 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.<sup>13</sup>

## **2.3 Pankreas tikus wistar**

### **2.3.1 Anatomi pankreas tikus wistar**

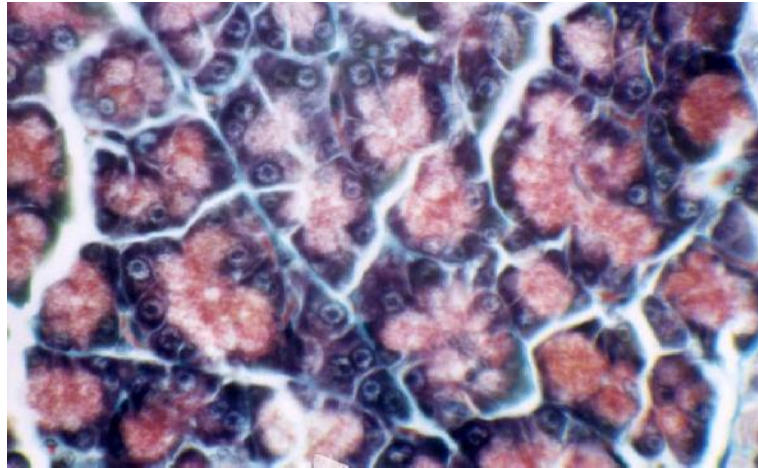
Pankreas pada tikus wistar terletak retrodiafragma pada flexura duodenum . Permukaan dorsal bersentuhan dengan dinding dorsal rongga abdomen dan terletak di dekat arteri aorta bagian proksimal , vena cava caudal , cabang arteri celiac , dan ginjal kanan. Pada permukaan ventral berdekatan dengan usus , terutama duodenum , jejunum , dan ileum . Kepala pankreas berada di dekat lobus kanan hepar dan bersentuhan langsung dengan flexura duodenum pertama . Ekstremitas pankreas bagian kiri lebih sempit, sesuai dengan ekor pankreas . Aparatus ekskretoris pankreas pada tikus wistar memiliki dua saluran yaitu Wirsung–saluran utama dan Santorini– saluran aksesori yang membuka secara terpisah di duodenum .<sup>17</sup>

### **2.3.2 Histologi pankreas tikus wistar**

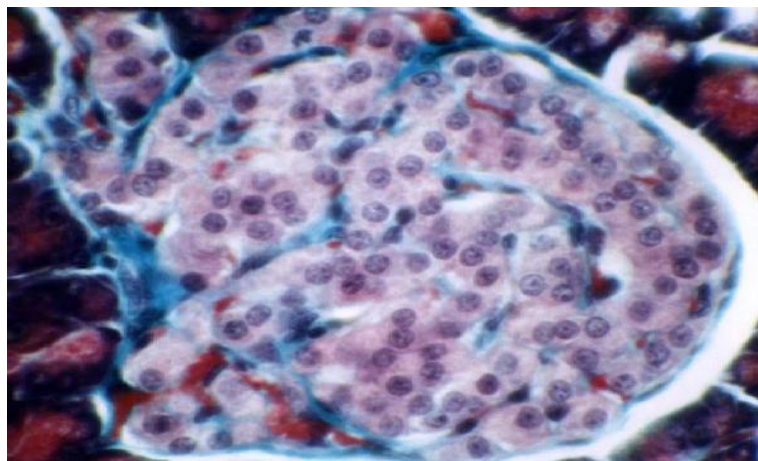
Struktur histologi pankreas tikus wistar menunjukkan adanya stroma jaringan yang membentuk septum tipis yang memisahkan parenkim pankreas menjadi lobus dan lobulus . Parenkim yang dibentuk oleh asinus pankreas memiliki fungsi eksokrin. Di dalam jaringan eksokrin terdapat



pula sistem ekskretorius kanalikular lainnya , dan kelompok sel endokrin – *Islets of Langerhans* .<sup>17</sup>



Gambar 4. Asinus pankreas tikus wistar<sup>17</sup>



Gambar 5. Islet of Langerhans<sup>17</sup>

Asinus pankreas memiliki bentuk ireguler dan nukleusnya berbentuk bulat terletak di bagian dalam sel . Bagian endokrin pankreas memiliki dua jenis sel yaitu sel A-sitoplasma asidofil dan sel B-sitoplasma basofilil . Persebaran kuantitatif bagian endokrin pankreas berbeda antar

bagian organ , terbanyak terdapat bagian kepala pankreas . Sel B lebih mendominasi dibandingkan dengan sel A.<sup>17</sup>

## **2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi pankreas**

### **2.4.1 Usia**

Peningkatan usia tikus akan mengakibatkan perubahan morfologis dan fungsional pankreas tikus . Pulau Langerhans bertambah volumenya seiring terjadinya peningkatan jumlah sel endokrin . Sel beta juga mengandung lebih banyak granula akibat proses penuaan.<sup>18</sup>

### **2.4.2 Diet**

Pemberian diet tinggi lemak yang dapat menyebabkan obesitas mempengaruhi respon terhadap pankreatitis akut . Pada obesitas akan terjadi penambahan lemak visceral yang memproduksi sitokin terkait lemak (adipokin) . Adipokin yang telah diteliti dalam hubungannya dengan pankreatitis akut antara lain adiponektin, leptin, visfatin, resistin, dan jaringan adiposa terkait MCP-1, TNF-a dan IL-6 memberikan bukti kuat bahwa kerentanan dan keparahan pankreatitis akut berhubungan dengan sejumlah adipokin ini.<sup>19</sup>

### **2.4.3 Konsumsi obat**

Statin dapat menginduksi terjadinya peradangan pankreas dalam hitungan jam sampai tahun sejak dimulainya terapi . Kurangnya konsistensi

periode laten statin dapat menyebabkan efek toksik langsung pada pankreas maupun terjadinya akumulasi metabolit beracun di pankreas.<sup>20</sup>

ACE-inhibitor menginduksi pankreatitis akut dengan menyebabkan angiodema lokal pada duktus pankreas . ACE-inhibitor mengurangi degradasi bradikinin yang terkait pembentukan angiodema.<sup>20</sup>

Obat-obatan lain yang telah diteliti memiliki pengaruh terhadap pankreas antara lain adalah diuretik , HRT , kontrasepsi oral , asam valporic , dan HAART . Patogenesis yang dihasilkan berupa peradangan akut pada pankreas.<sup>20</sup>

#### 2.4.4 Stres

Keadaan stres dapat memperburuk gambaran pankreatitis akut. Nekrosis asinar dan lemak , perdarahan, dan infiltrasi neutrofil terdistribusi lebih merata , lebih banyak , dan berukuran lebih besar dibandingkan dengan keadaan tanpa stres .<sup>21</sup>

### 2.5 Nekrosis pankreas

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.<sup>22</sup> Nekrosis pada pankreas biasanya disebabkan akibat komplikasi dari pankreatitis akut . Sampai saat ini

belum diketahui secara pasti mekanisme patogenesis metanol dapat menyebabkan pankreatitis.<sup>23</sup>

Pankreatitis dimulai di sel asini pankreas , terjadi pengaktifan dini zimogen digestif menjadi bentuk aktifnya , akumulasi vakuola yang besar dalam sel , dan kematian sel parenkim pankreas akibat apoptosis dan nekrosis. Studi sebelumnya menyatakan bahwa hasil metabolisme metanol seperti *reactive oxygen species* menyebabkan akumulasi dari enzim digestif dan lisosom di sel asini pankreas. Pengaktifan dini enzim digestif menyebabkan proses autodigesti.<sup>1,23</sup> Autodigesti dari jaringan pankreas dan peripankreas menyebabkan kerusakan mikrovaskuler yang menyuplai pankreas sehingga tripsinogen , amilase , dan lipase akan dilepaskan ke pembuluh darah . Cedera pada pankreas merangsang produksi sitokin inflamasi seperti IL-1 dan *tumor necrosis factor* yang memicu kaskade inflamasi.<sup>2</sup> Pankreatitis akut nekrotik merupakan tahap akhir dari proses peradangan pankreas.<sup>23</sup>

## **2.6 Hubungan metanol , pankreas , dan ranitidin**

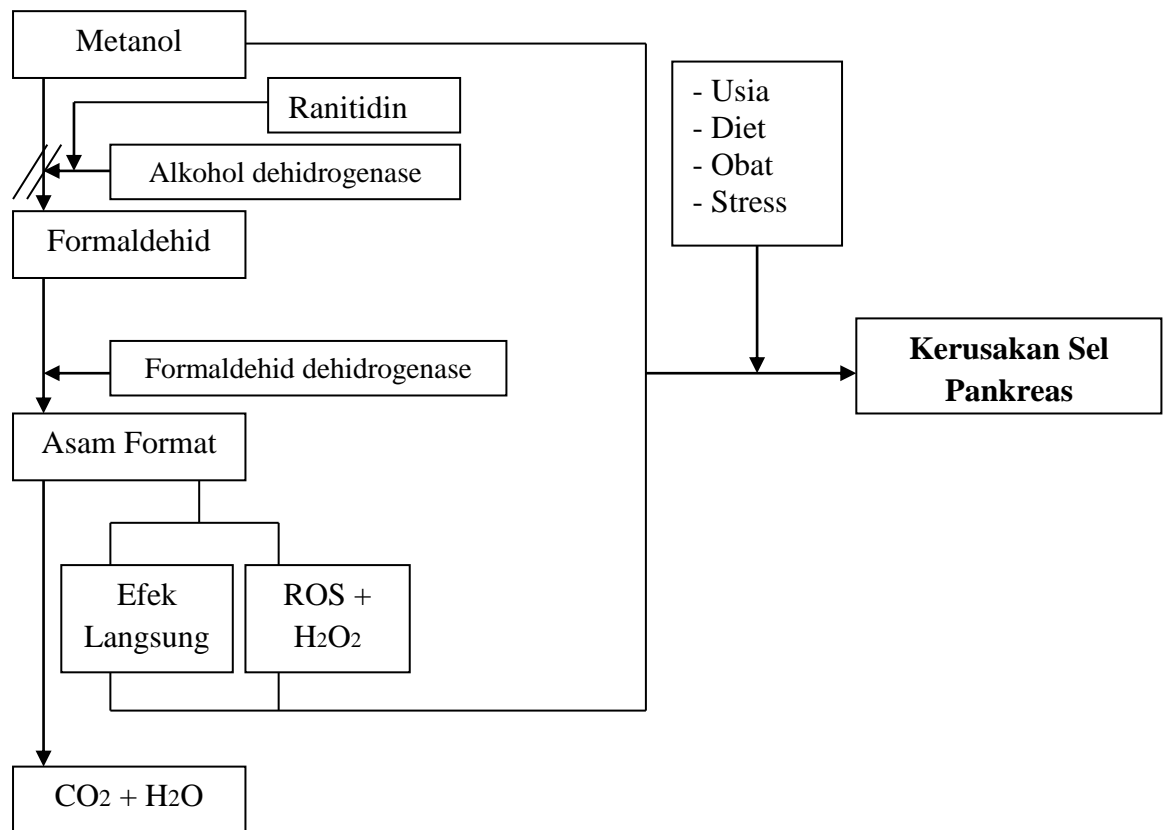
Metanol dapat menyebabkan pankreatitis akut maupun kronik , hal tersebut dikarenakan inflamasi yang menyerang bagian eksokrin pankreas.<sup>24</sup> Toksisitas metanol bergantung pada metabolismenya yang terjadi sebagian besar di hepar yang selanjutnya akan menjadi formaldehid , asam format , dan karbondioksida .<sup>7</sup> Metabolisme metanol diawali dengan keterlibatan enzim alkohol dehidrogenase (ADH) , kemudian metanol dioksidasi secara lambat menjadi formaldehid. Formaldehid

kemudian dioksidasi secara cepat oleh enzim formaldehid dehidrogenase menjadi asam format , sehingga formaldehid masih dapat ditemukan dalam serum. Asam format kemudian dimetabolisme menjadi karbondioksida dan air .<sup>3</sup> Proses ini berhubungan dengan anion superoksida yang merupakan *reactive oxygen species* dan produksi hidrogen peroksida yang menyebabkan stress oksidatif .<sup>7</sup>

Teori sebelumnya menyatakan kandungan alkohol pada metanol menginduksi spasme pada sphincter Oddi sehingga enzim pankreas mengalami aliran balik , hal tersebut menyebabkan enzim pankreas mencerna sel pankreas sendiri .<sup>1</sup> Selain itu reaksi radikal bebas yang disebabkan oleh metabolisme metanol menyebabkan stress oksidatif pada sel asini pankreas yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* .<sup>1</sup> Reaksi ini dapat menimbulkan pankreatitis akut yang memiliki komplikasi terjadinya nekrosis pada pankreas.<sup>1,23</sup>

Ranitidin sudah dipertimbangkan menjadi inhibitor reversibel dan non selektif terhadap enzim sitokrom P450 , gastric alkohol dehidrogenase , dan enzim hepatic alkohol dehidrogenase. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pemberian ranitidin mengurangi jumlah metabolit format pada tikus wistar yang diinduksi metanol .<sup>7</sup>

## 2.7 Kerangka Teori



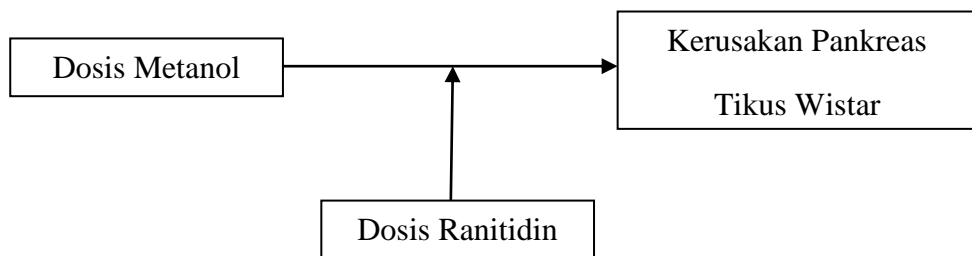
Gambar 6. Bagan kerangka teori

Keterangan :

- a. Pengaruh obat dan zat toksik lain ditiadakan dalam penelitian karena pada penelitian ini tidak memberikan paparan ataupun manipulasi obat ataupun zat yang mengganggu fungsi organ.
- b. Pengaruh nutrisi ditiadakan dalam penelitian ini karena semua tikus diberi makanan dan minuman yang sama (ad libitum) sehingga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

- c. Pengaruh usia ditiadakan dalam penelitian ini karena tikus yang dipilih sebagai sampel berusia sama yaitu antara 2 sampai 3 bulan.
- d. Pengaruh jenis kelamin ditiadakan dalam penelitian ini karena tikus yang dipilih sebagai sampel semua berjenis kelamin jantan.
- e. Pengaruh stres ditiadakan dalam penelitian karena sulit untuk mengukur tingkat stres psikologi tikus. Pada penelitian ini semua tikus diperlakukan sama dan diamati dari awal penelitian sampai akhir sehingga dianggap memiliki tingkat stres psikologis yang sama.

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 7. Bagan kerangka konsep

## 2.9 Hipotesis

### 2.9.1 Hipotesis mayor

Terdapat pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat

### 2.9.2 Hipotesis minor

1. Gambaran histopatologi jumlah sel pankreas tikus wistar yang mengalami nekrosis pada kelompok pemberian ranitidin dan metanol dosis bertingkat lebih sedikit dibanding dengan kelompok pemberian metanol dosis bertingkat.

2. Gambaran histopatologi jumlah sel pankreas tikus wistar yang mengalami nekrosis pada kelompok pemberian ranitidin dan metanol dosis bertingkat lebih banyak dibanding dengan kelompok tanpa pemberian apapun
3. Dosis maksimal metanol yang dapat dihambat oleh ranitidin dosis 30mg/kg peritoneal yaitu pada LD100