



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

**HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

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

**TAN NADIA PARAMITHA PURNAMA
22010113120033**

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

LEMBAR PENGESAHAN HASIL KTI

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

Disusun oleh:

**TAN NADIA PARAMITHA PURNAMA
22010113102233**

Telah disetujui:

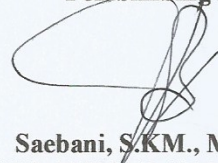
Semarang, 02 Agustus 2016

Pembimbing I



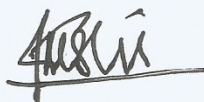
**dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes., DFM, S.H.
NIP 19520220 19860310 01**

Pembimbing II



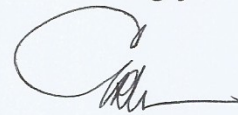
**Saebani, S.KM., M.Kes.
NIP 19750613 19990310 01**

Penguji



**Dr. dr. Udadi Sadhana, M.Kes., Sp.PA
NIP 19630821 19910310 01**

Ketua Penguji



**dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp. KF.
NIP 19800630 20081210 02**

**Mengetahui,
Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter**



**dr. Farah Hendara Ningrum, Sp. Rad.(K)
NIP 19780627 20091220 01**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tan Nadia Paramitha Purnama
NIM : 22010113120033
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PUTAMEN TIKUS
WISTAR YANG PADA PEMBERIAN METANOL
DOSIS BERTINGKAT

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan nara sumber 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, 30 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,

Tan Nadia Paramitha Purnama

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga proposal Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan oleh penulis. Penulisan proposal Karya Tulis Ilmiah ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat pencapaian gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan proposal Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersamaan dengan penulisan proposal ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- 1 Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
- 2 Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan proposal ini dengan baik dan lancar
- 3 dr. Gatot Suharto, Sp. F., M. Kes., DFM, S.H. selaku dosen pembimbing 1 yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan proposal Karya Tulis Ilmiah ini
- 4 Bapak Saebani, S. KM., M. Kes. selaku dosen pembimbing 2 yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan proposal Karya Tulis Ilmiah ini
- 5 dr. Elisa Rompas selaku residen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan proposal Karya Tulis Ilmiah ini
- 6 dr. Devia Eka Listiana, M.Si.Med., Sp. PA selaku dosen pembaca prepatat patologi anatomi yang telah membantu dalam pembacaan prepatat histopatologi.
- 7 Mas Kris dari bagian akademik yang telah membantu dalam pembuatan statistik baik cara pembuatan tabel serta cara menganalisisnya, serta dalam hal mengkoreksi analisis statistik.

- 8 Orang tua beserta keluarga yang senantiasa memberikan dukungan moral dan material
- 9 Teman-teman dengan penelitian sejenis yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan proposal Karya Tulis Ilmiah ini
- 10 Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
- 11 Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga proposal Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa proposal Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan penuh kerendahan hati, penulis akan menerima kritik dan saran dari pembaca laporan ini. Harapan penulis semoga laporan ini dapat memberi manfaat dalam ilmu pengetahuan.

Semarang, 30 Juni 2016

Tan Nadia Paramitha Purnama

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.5 Orisinalitas	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP ..	8
2.1 Tinjauan pustaka	8
2.1.1 Metanol	8
2.1.1.1 Definisi metanol	8
2.1.1.2 Farmakokinetik metanol.....	8
2.1.1.3 Farmakodinamik dan toksisitas metanol.....	10
2.1.1.4 Gambaran post mortem intoksikasi metanol.....	13
2.1.2 Ranitidin.....	15
2.1.2.1 Definisi ranitidin	15

2.1.2.2 Farmakokinetik ranitidin	15
2.1.2.3 Farmakodinamik ranitidin	16
2.1.3 Anatomi, fisiologi, dan histologi putamen	17
2.1.4 Nekrosis putamen	19
2.1.4.1 Faktor-faktor yang menyebabkan nekrosis putamen	20
2.1.5 Hubungan antara metanol, ranitidin, dan putamen	23
2.2 Kerangka teori	25
2.3 Kerangka konsep	27
2.4 Hipotesis	28
2.4.1 Hipotesis mayor	28
2.4.2 Hipotesis minor	28
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1 Ruang lingkup penelitian	29
3.1.1 Lingkup tempat	29
3.1.2 Lingkup waktu	29
3.1.3 Lingkup ilmu	29
3.2 Rancangan penelitian	29
3.3 Variabel penelitian	30
3.3.1 Variabel bebas	30
3.3.2 Variabel tergantung	30
3.4 Definisi operasional variabel	30
3.5 Populasi dan sampel	32
3.5.1 Populasi penelitian	32
3.5.2 Sampel penelitian	32
3.5.2.1 Kriteria inklusi	32
3.5.2.2 Kriteria eksklusi	32
3.5.2.3 Besar sampel	32
3.5.2.4 Cara pengambilan sampel	33
3.6 Alat dan bahan penelitian	33
3.6.1 Alat untuk perlakuan	33
3.6.2 Alat untuk bedah minor / otopsi	33

3.6.3 Alat untuk pemeriksaan histopatologis	33
3.6.4 Bahan.....	33
3.7 Cara pengumpulan data.....	34
3.7.1 Jenis data	34
3.7.2 Alur penelitian.....	34
3.8 Pengolahan dan analisis data.....	37
3.9 Etika penelitian.....	37
3.10 Jadwal penelitian.....	37
BAB 4 HASIL PENELITIAN	38
4.1 Analisis sampel	38
4.2 Analisis deskriptif	39
4.3 Analisis analitik.....	41
BAB 5 PEMBAHASAN	43
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN	47
6.1 Simpulan	47
6.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian toksisitas metanol sebelumnya.....	6
Tabel 2. Penampakan keracunan metanol.....	13
Tabel 3. Definisi operasional variabel	30
Tabel 4. Jadwal penelitian.....	37
Tabel 5. Hasil pembacaan slide penelitian dengan penilaian nekrosis putamen tikus wistar tiap lapangan pandang dengan skala ordinal.....	39
Tabel 6. Ukuran pemusatan data dan ukuran penyebaran data jumlah nekrosis putamen tikus wistar tiap lapangan pandang pada sediaan histopatologi putamen tikus wistar	40
Tabel 7. Tabel signifikansi Mann Whitney.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia metanol.....	8
Gambar 2. Metabolisme metanol	11
Gambar 3. CT scan otak intoksikasi metanol akut (kiri) dan nekrosis neuron pada striatum dengan pengecatan HE (kanan).....	15
Gambar 4. Perbandingan anatomi ganglia basalis otak tikus (a) dengan otak manusia (b).....	18
Gambar 5. Gambaran mikroskopik putamen tikus (a) dengan putamen manusia (b) dengan pengecatan HE	19
Gambar 6. Hubungan metanol dan ranitidin	24
Gambar 7. Kerangka teori	25
Gambar 8. Kerangka konsep	27
Gambar 9. Alur penelitian.....	36
Gambar 10. Proses penelitian di laboratorium F-MIPA UNNES dan pengambilan organ otak tikus	77
Gambar 11. Proses pembuatan preparat histopatologi.....	78
Gambar 12. Gambaran histopatologi putamen.....	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i>	53
Lampiran 2. Surat keterangan melakukan penelitian	54
Lampiran 3. Cara perhitungan dosis	55
Lampiran 4. Metode baku histologis pemeriksaan jaringan	57
Lampiran 5. Hasil analisis pengamatan histopatologis sel putamen tikus wistar	60
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian	77
Lampiran 7. Biodata mahasiswa	80

DAFTAR SINGKATAN

ASI	: air susu ibu
cAMP	: <i>cyclic</i> adenosin monofosfat
CT-Scan	: <i>computerized tomography scanner</i>
H ⁺ /K ⁺ ATPase	: hidrogen / kalium adenosin trifosfatase
H ₂	: Histamin 2
HCl	: hidrogen klorida
HE	: hematoxilin-eosin
LD-100	: <i>lethal dose 100</i> / dosis letal -100
SSP	: sistem saraf pusat

ABSTRAK

Latar Belakang Metanol merupakan bahan yang sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari seperti pada pelarut industri, bahan penambah bensin, dan lain-lain namun, metanol sering disalahgunakan sebagai minuman oplosan yang menimbulkan gejala toksisitas pada metanol akibat dari zat metabolitnya yaitu asam format. Gejala ini diawali dengan kerusakan sistem ekstrapiramidal dengan putamen sebagai salah satu komponennya.

Ranitidin memiliki kemampuan untuk menginhibisi enzim alkohol dehidrogenase yang mengubah metanol menjadi asam format yang merupakan zat toksik.

Tujuan Mengetahui pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi putamen tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

Metode Penelitian *true experimental laboratorik* dengan *post-test only control group design*. Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dibagi dengan *simple random sampling*. Sampel dibagi menjadi 7 kelompok (kontrol negatif, 3 kontrol positif (0.7ml, 1.4ml, 2.8ml), 3 perlakuan (0.7ml, 1.4ml, 2.8ml dengan pemberian ranitidin 4.5mg 4 jam setelahnya). Pengumpulan data dilakukan dengan pengamatan langsung gambaran histopatologi otak. Uji hipotesis menggunakan uji Mann-Whitney.

Hasil Didapatkan perbedaan kontrol yang bermakna ($p < 0,05$) pada kontrol negatif dengan kontrol positif LD dengan perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan lapangan pandang 3 yang tidak bermakna jika dibandingkan dengan kontrol negatif

Kesimpulan Pemberian ranitidin 4.5 mg 4 jam setelah pemberian metanol 2,8 ml tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan nekrosis putamen tiksu wistar.

Kata Kunci Metanol, ranitidin, alkohol dehidrogenase, Gambaran histopatologi putamen, tikus wistar

ABSTRACT

Background Methanol is an ingredient oftenly used in daily life for industrial solvents, additional ingredient in fuel etcetera but somehow, methanol oftenly abused as adulterated drinks which caused the symptoms of methanol intoxication by its metabolites, i.e. formic acid. These symptoms start with the damage of extrapyramidal system by putamen as one of its system's component.

Ranitidin can inhibit alcohol dehydrogenase enzym that has a role in the methanol transformation to formic acid which is the toxic substance.

Aims Knowing ranitidin's effect to the histopathological pictures of wistar rat's putamen after gradual doses of methanol administration.

Methods True experimental laboratory research with post-test only control group design. The study samples were male wistar rats that has met inclusion and exclusion criteria and were randomized by simple random sampling. Samples were separated into 7 groups (negative control, 3 positive control (0.7ml, 1.4ml, 2.8ml), 3 treatment (0.7ml, 1.4ml, 2.8ml with the administration of 4.5 mg of ranitidine 4 hours afterwards). Data then collected through direct observation of histopathologic picture of the putamen. Then, Mann-Whitney test was used to hypothesis test.

Results Mann Whitney test only showed a significant difference ($p < 0,05$) in negative control and positive control for LD with a significant difference compared to treatment control in 3rd field of view that not significant compared to the negative control

Conclusion The given of 4.5 mg of ranitidine 4 hours after 2.8 ml of methanol administrassions didn't give a significant decrease of wistar rat's putaminal necrosis.

Keywords methanol, ranitidine, alcohol dehydrogenase, histopathological pictures of putamen, wistar rat