



**PENGARUH PEMBERIAN *CIMETIDINE* TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS WISTAR PADA
PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT**

LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana mahasiswa
Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**POLIKARPUS PRIYAGUNG TRIANDOKO
22010118140202**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2022**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH PEMBERIAN *CIMETIDINE* TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS WISTAR
PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT

Disusun oleh

POLIKARPUS PRIYAGUNG TRIANDOKO

22010118140202

Telah disetujui,

Semarang, April 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

Saebani, S.KM, M.Kes
NIP. 197506131999031003

dr. Tuntas Dhanardhono,
M.Si.Med., M.H., Sp.F.M.
NIP. 198312022010121007

Penguji

Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si.
NIP. 196301281989022001

Ketua Program Studi

dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D
NIP. 198302182009122004

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama Mahasiswa : Polikarpus Priyagung Triandoko
NIM : 22010118140202
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian *Cimetidine* Terhadap Gambaran
Histopatologi Hepar Tikus Wistar Pada Pemberian Metanol
Dosis Beringkat

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini merupakan hasil 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, 4 Febuari 2022



Polikarpus Priyagung Triandoko
NIM. 22010118140202

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Ketua Program Studi Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
4. Bapak Saebani, S.KM, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dr. Tuntas Dhanardhono, M.Si.Med. M.H., Sp.FM selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan yang membangun dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan bekal pengetahuan kepada penulis.
7. Kedua orang tua penulis, Bapak Alm. dr. Michael Agung Pramudjito, Sp.PD, FINASIM dan Ibu dr. Celerina Krisantari serta kedua saudara kandung penulis, Asti dan Tere yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
8. Laboran FMIPA Universitas Negeri Semarang, Mbak Tika dan dosen Patologi Anatomi Universitas Diponegoro, dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med, Sp.PA yang senantiasa membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Sahabat penulis, kawan seperjuangan di Kedokteran, yaitu Yatno (Fifi, Abel, Rere, Joko, Nadia, Kemal, Abbey, Mamang, Rapep, dan Bima) yang selalu membantu penulis, mendukung, dan memberikan motivasi dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Sahabat penulis, M. Naufal Putra Abadi, Gaby Elizabeth M., dan Yosefani Fortunella Yasmine yang menemani, membantu, dan mendukung penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Florencia Irena yang selalu mengingatkan, menemani, membantu dan memberikan dukungan moral kepada penulis dari sebelum pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini sampai selesai.

12. Teman-teman angkatan Epicranial 2018 yang memberikan bantuan kepada penulis baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat saya sebutkan satu – persatu.
13. Serta pihak lain yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak mungkin disebutkan satu – persatu.

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 4 Febuari 2021

Penulis,



Polikarpus Priyagung Triandoko

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat untuk Pengetahuan.....	4
1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat.....	4
1.4.3 Manfaat untuk Penelitian	4
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Hepar	8
2.1.1 Anatomi.....	8
2.1.2 Histologi.....	10

2.1.3	Nekrosis Hepar.....	12
2.2	Metanol.....	14
2.2.1	Definisi.....	14
2.2.2	Farmakodinamik.....	16
2.2.3	Farmakokinetik.....	18
2.2.4	Post-mortem intoksikasi metanol.....	20
2.3	<i>Cimetidine</i>	22
2.3.1	Definisi.....	22
2.3.2	Farmakodinamik.....	23
2.3.3	Farmakokinetik.....	24
2.4	Faktor-faktor yang memengaruhi hepar.....	27
2.4.1	Obat.....	27
2.4.2	Nutrisi.....	28
2.4.3	Usia.....	29
2.4.4	Infeksi.....	29
2.4.5	Alkohol.....	30
2.4.6	Stress.....	31
2.5	Hubungan antara hepar, metanol, dan <i>cimetidine</i>	32
2.6	Kerangka Teori.....	33
2.7	Kerangka Konsep.....	34
2.8	Hipotesis.....	35
2.8.1	Hipotesis Mayor.....	35
2.8.2	Hipotesis Minor.....	35

BAB III METODE PENELITIAN.....	36
3.1 Ruang Lingkup Penelitian	36
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.2.1 Lingkup Tempat	36
3.2.2 Lingkup Waktu.....	36
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	36
3.4 Populasi dan Sampel	37
3.4.1 Populasi Target.....	37
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	37
3.4.3 Sampel.....	37
3.4.4 Cara Sampling.....	38
3.4.5 Besar Sampel.....	38
3.5 Variabel Penelitian	38
3.5.1 Variabel Bebas	38
3.5.2 Variabel Terikat	38
3.6 Definisi Operasional.....	39
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	40
3.7.1 Alat dan Bahan.....	40
3.7.2 Jenis Data	41
3.7.3 Cara Kerja	41
3.8 Alur Penelitian.....	44
3.9 Analisis Data	45
3.10 Etika Penelitian.....	45

BAB IV HASIL PENELITIAN	46
4.1 Gambaran Umum Penelitian	46
4.2 Analisis Deskriptif.....	48
4.3 Uji Normalitas	51
4.4 Uji Nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Lanjut <i>Mann-Whitney U</i>	53
BAB V PEMBAHASAN	56
5.1 Perbedaan Derajat Kerusakan Hepar	56
5.2 Keterbatasan Penelitian	63
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	64
6.1 Simpulan.....	64
6.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	74

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Terdahulu	5
Tabel 2. Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar Model Skoring Histopatologi Manja Roenigk	14
Tabel 3. Definisi Operasional	39
Tabel 4. Rerata Berat Badan Tikus	47
Tabel 5. Analisis Deskriptif Umum Histopatologi Hepar.....	50
Tabel 6. Uji Normalitas <i>Saphiro-Wilk</i>	52
Tabel 7. Analisis Uji <i>Mann-Whitney U</i> derajat kerusakan hepar	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Hepar	9
Gambar 2. Histologi Hepar	12
Gambar 3. Metanol.....	16
Gambar 4. Metabolisme Metanol.....	18
Gambar 5. Gambaran Post-mortem Intoksikasi Metanol.....	22
Gambar 6. <i>Cimetidine</i>	23
Gambar 7. Bagan Kerangka Teori	33
Gambar 8. Bagan Kerangka Konsep.....	34
Gambar 9. Bagan Alur Penelitian	44
Gambar 10. Hasil Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus Wistar	49
Gambar 11. Grafik Boxplot Derajat Kerusakan Hepar	52

DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
ADH	: <i>Alcohol Dehydrogenase</i>
ALDH	: <i>Aldehyde Dehydrogenase</i>
DILI	: <i>Drug-Induced Liver Injury</i>
APAP	: <i>Acetaminophen</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
LD	: <i>Lethal Dose</i>
GERD	: <i>Gastroesopagheal Reflux Disease</i>
IM	: <i>Intramuscular</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
HAV	: <i>Hepatitis A Virus</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HDV	: <i>Hepatitis D Virus</i>
HEV	: <i>Hepatitis E Virus</i>
NADH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
ALD	: <i>Alcoholic Liver Disease</i>
HE	: <i>Hematoxiline Eosin</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>

**PENGARUH PEMBERIAN *CIMETIDINE* TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS WISTAR
PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT**

Polikarpus Priyagung Triandoko¹, Saebani², Tuntas Dhanardhono³, Neni
Susilaningsih⁴, Hermawan Istiadi⁵

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Departemen Kedokteran Forensik dan Studi Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

³Departemen Kedokteran Forensik dan Studi Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

⁴Departemen Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

⁵Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ABSTRAK

Latar Belakang: Kematian dengan insidensi tinggi akibat keracunan alkohol di Indonesia disebabkan oleh konsumsi berlebihan alkohol oplosan. Komposisi berbahaya di dalamnya adalah metanol yang termetabolisme pada hepar dan akan menjadi toksik apabila dikonsumsi berlebihan. Salah satu cara untuk mencegah adanya kerusakan hepar oleh metanol adalah menggunakan obat *cimetidine* yang memiliki efek untuk mengurangi metabolisme metanol dalam tubuh.

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh pemberian *cimetidine* terhadap tingkat kerusakan hepar tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

Metode: Penelitian eksperimental yang menggunakan tikus Wistar jantan sebanyak 35 ekor dengan rancangan penelitian *post test only control group design*, dibagi menjadi 1 kelompok kontrol negatif (K0), 3 kelompok kontrol positif (K1, K2, K3), dan 3 kelompok perlakuan (P1, P2, P3). Kelompok kontrol negatif (K0) tidak diberi perlakuan. Kelompok kontrol positif (K1, K2, K3) diberikan metanol dengan dosis bertingkat, yaitu $\frac{1}{4}$ LD-100 (3,5 gr/kgBB), $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 gr/kgBB), 1 LD-100 (14 gr/kgBB). Kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) diberikan metanol dengan dosis bertingkat yang sama dan masing-masing kelompok akan diberikan *cimetidine* (30 mg/kgBB) 1 jam setelah pemberian metanol yang diberikan secara oral.

Hasil: Secara statistik perbedaan signifikan ditunjukkan antara kelompok K0 dengan K1 ($p=0,003$), K0 dengan K2 ($p=0,000$), K0 dengan K3 ($p=0,000$), K0 dengan P3 ($p=0,003$), K3 dengan P3 ($p=0,024$). Dilihat dari gambaran histopatologi terdapat kerusakan yang meningkat sesuai dengan derajat pemberian metanol.

Kesimpulan: Pemberian *cimetidine* memberikan pengaruh yang signifikan untuk mengurangi kerusakan hepar tikus wistar pada pemberian metanol dosis 1 LD-100 (14 gr/kgBB).

Kata Kunci: metanol, *cimetidine*, hepar

**EFFECTS OF CIMETIDINE TOWARDS HISTOPATHOLOGICAL
FEATURES OF THE LIVER OF WISTAR MICE IN
MULTI-DOSE METHANOL ADMINISTRATION**

Polikarpus Priyagung Triandoko¹, Saebani², Tuntas Dhanardhono², Neni Susilaningsih³,
Hermawan Istiadi⁴

¹Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Diponegoro University

²Department of Forensic Medicine and Medicolegal Study, Faculty of Medicine, Diponegoro
University

³Department of Anatomy Histology, Faculty of Medicine, Diponegoro University

⁴Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine, Diponegoro University
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Phone: 02476928010

ABSTRACT

Background: High incidence of death due to alcohol intoxication in Indonesia is caused by overconsumption of illegal mixed alcohol. One of the harmful components in illegal mixed alcohol is methanol, which is metabolized in the liver and could be toxic if overconsumed. Administration of cimetidine could be an option in preventing liver destruction due to methanol by decreasing methanol metabolism in the body.

Aim: To know the effects of cimetidine towards degrees of liver destruction in Wistar mice in multi-dose methanol administration.

Method: This experimental research used 35 male Wistar mice with a post-test only control group design, divided into 1 negative control group (K0), 2 positive control group (K1, K2, K3), and 3 treatment group (P1, P2, P3). Negative control group (K0) was not given any treatment. Positive control group (K1, K2, K3) was administered multi-dose methanol, which was $\frac{1}{4}$ LD-100 (3,5 gr/kgBB), $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 gr/kgBB), and 1 LD-100 (14 gr/kgBB). Treatment group (P1, P2, P3) was administered multi-dose methanol with the same dosage as the previous group and cimetidine (30 mg/kgBB) 1 hour after oral administration of methanol.

Results: Statistically-significant difference was observed between K0 and K1 ($p=0.003$), K0 and K2 ($p=0.000$), K0 and K3 ($p=0.000$), K0 and P3 ($p=0.003$), and K3 and P3 ($p=0.024$). Based on histopathological features, increasing damage in accordance to progressive methanol administration was observed.

Conclusion: Cimetidine administration had a significant effect in reducing liver destruction of Wistar mice in methanol dosage of 1 LD-100 (14 gr/kgBB).

Keywords: methanol, cimetidine, liver