



**EFEKTIVITAS *CIMETIDINE* DALAM MENGHAMBAT
KERUSAKAN GINJAL TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI METANOL DOSIS BERTINGKAT
Penelitian pada Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana
mahasiswa Program Studi Kedokteran**

**FLORENCIA IRENA
22010119130063**

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
EFEKTIVITAS *CIMETIDINE* DALAM MENGHAMBAT
KERUSAKAN GINJAL TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI METANOL DOSIS BERTINGKAT
Penelitian pada Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar

Disusun oleh

FLORENCIA IRENA
22010119130063

Telah disetujui

Semarang, 28 September 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

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

dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA
NIP 198412142010121002

Penguji

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes., Ph.D
NIP 196406301996031001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran

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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Florencia Irena
NIM : 22010119130063
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro
Judul KTI : Efektivitas *Cimetidine* dalam Menghambat Kerusakan
Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Metanol Dosis
Bertingkat (Penelitian pada Gambaran Histopatologi Ginjal
Tikus Wistar)

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, 28 September 2022
Yang membuat pernyataan



Florencia Irena

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini peneliti lakukan untuk memenuhi syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis sadar akan sulitnya merampungkan penelitian dan penyusunan Karya tulis Ilmiah ini tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak dengan ini, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setingginya kepada:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D selaku 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. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes., Ph.D 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. Orang tua penulis, dr. Arifin, M.A.R.S. dan dr. Erlina Wangi, serta kedua saudara kandung penulis, Gabriela Stefani dan Randi Wijaya yang senantiasa memberikan dukungan moral dan material hingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
8. Laboran FMIPA Universitas Negeri Semarang, Mbak Tika yang senantiasa membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Sahabat penulis, Farishta Fedira, Tachasna Auranissa, Salsabila Permata, Raihan Dhia, M. Furqon Abdullah, Alvin Kusuma, Indra Hidayat, Farhan Ramadhani, Ardhana Fadhiilah yang sudah menemani, membantu, dan mendukung penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Sahabat penulis, Felix Joviandi, Matilda Katarina, Nailly Fairuz, Justin Raymond, Andrew Nathaniel, Maria Fransiska, Kevin Manuel, yang telah membantu dan mendorong penulis hingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Teman-teman BBDM 3, William Ricardo, Salma Tyas, Ausi Syazana, Raissa Alifia, Hasna Sajida, Hutomo Rafi, Mukti Sadewo, Erlangga Putra, dan Reza Adhitya yang telah memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

12. Polikarpus Priyagung Triandoko yang telah mendukung keberjalanan penelitian ini serta senantiasa menemani, memotivasi, dan memberikan segala bentuk dukungan kepada penulis dari sebelum pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini sampai selesai.

13. Teman-teman Program Studi Kedokteran UNDIP angkatan 2019 atas kerjasamanya selama ini serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu.

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

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
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 Pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat.....	4
1.4.3 Manfaat untuk Peneliti	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Ginjal.....	7
2.1.1 Anatomi.....	7
2.1.2 Histologi.....	10
2.1.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi Kesehatan Ginjal.....	12
2.1.4 Kerusakan Ginjal Akut Akibat Intoksikasi Metanol.....	13
2.2 Metanol	16
2.2.1 Definisi.....	16
2.2.2 Toksikokinetik.....	17
2.2.3 Toksikodinamik.....	19
2.2.4 Post-mortem intoksikasi metanol.....	21
2.3 <i>Cimetidine</i>	21
2.3.1 Definisi.....	22
2.3.2 Farmakokinetik	23
2.3.3 Farmakodinamik	26
2.4 Hubungan antara Metanol, <i>Cimetidine</i> , dan Ginjal.....	26
2.5 Kerangka Teori.....	29
2.6 Kerangka Konsep.....	29
2.7 Hipotesis.....	30
2.7.1 Hipotesis Mayor	30
2.7.2 Hipotesis Minor.....	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	31

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	31
3.4 Populasi dan Sampel	32
3.4.1 Populasi Target.....	32
3.4.2 Populasi Terjangkau.....	32
3.4.3 Sampel.....	32
3.4.4 Cara Sampling	32
3.4.5 Besar Sampel.....	33
3.5 Variabel Penelitian	33
3.5.1 Variabel Bebas	33
3.5.2 Variabel Terikat	33
3.6 Definisi Operasional.....	34
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	35
3.7.1 Bahan.....	35
3.7.2 Alat.....	35
3.7.3 Jenis Data	36
3.7.4 Cara Kerja	36
3.8 Alur Penelitian	39
3.9 Analisis Data	40
3.10 Etika Penelitian	40
3.11 Jadwal Penelitian.....	41
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	42
4.1 Karakteristik Penelitian.....	42

4.2 Analisis Histopatologi.....	44
4.3 Analisis Deskriptif	53
4.4 Uji Nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	54
4.5 Uji Nonparametrik <i>Mann-Whitney</i>	55
BAB V PEMBAHASAN	59
5.1 Perbedaan Derajat Kerusakan Ginjal	59
5.2 Keterbatasan Penelitian.....	68
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	69
6.1 Simpulan	69
6.2 Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN.....	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian terdahulu	5
Tabel 2. Penelitian terdahulu (lanjutan)	6
Tabel 3. Sistem penilaian EGTI ²⁴	16
Tabel 4. Definisi operasional.....	34
Tabel 5. Jadwal penelitian	41
Tabel 6. Rerata berat badan tikus	43
Tabel 7. Sistem penilaian EGTI ²⁴	45
Tabel 8. Analisis deskriptif umum histopatologi ginjal	54
Tabel 9. Uji nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	55
Tabel 10. Uji nonparametrik <i>Mann-Whitney</i>	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi ginjal	9
Gambar 2. Histologi ginjal	12
Gambar 3. Metanol	17
Gambar 4. Metabolisme metanol.....	19
Gambar 5. Mekanisme intoksikasi metanol	20
Gambar 6. <i>Cimetidine</i>	22
Gambar 7. Bagan kerangka teori	29
Gambar 8. Bagan kerangka konsep	29
Gambar 9. Bagan alur penelitian	39
Gambar 10. Gambaran mikroskopis endotelial dan interstisial normal (<i>endothelial</i> dan <i>interstitial skor 0</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda	46
Gambar 11. Gambaran mikroskopis glomerulus normal (<i>glomerulus skor 0</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda.....	47
Gambar 12. Gambaran mikroskopis tubulus normal (<i>tubular skor 0</i>) tikus Wistar pada kelompok kontrol.....	47
Gambar 13. Gambaran mikroskopis glomerulus abnormal (<i>glomerular skor 1</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda	48
Gambar 14. Gambaran mikroskopis glomerulus abnormal (<i>glomerular skor 2</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda.....	49

Gambar 15. Gambaran mikroskopis tubulus abnormal (<i>tubular skor 1</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda	50
Gambar 16. Gambaran mikroskopis tubulus abnormal (<i>tubular skor 2</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda	51
Gambar 17. Gambaran mikroskopis tubulus abnormal (<i>tubular skor 3</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda	52
Gambar 18. Gambaran mikroskopis interstisial abnormal (<i>interstitial skor 1</i>) tikus Wistar pada berbagai kelompok dengan perlakuan berbeda.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	79
Lampiran 2. Surat permohonan izin penelitian	80
Lampiran 3. Skoring histopatologi EGTI ginjal tikus Wistar	81
Lampiran 4. Hasil analisis data SPSS	88
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian	95
Lampiran 6. Biodata mahasiswa	96

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Alcohol dehydrogenase</i>
ALDH	: <i>Aldehyde dehydrogenase</i>
ATP	: <i>Adenosin triphosphat</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CO ₂	: Karbondioksida
EGTI	: <i>Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial</i>
ESRD	: <i>End stage renal disease</i>
GERD	: <i>Gastroesopagheal reflux disease</i>
H ₂ O	: Air
HE	: Hematoksilin Eosin
IM	: Intramuskuler
IV	: Intravena
LD	: <i>Lethal dose</i>
Na-CMC	: <i>Sodium carboxymethyl cellulose</i>
NAD ⁺	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar belakang: Kasus kematian akibat keracunan alkohol oplosan yang masih mengandung metanol sering terjadi di Indonesia. Metabolisme metanol menghasilkan asam format yang sulit diuraikan di dalam tubuh manusia. Penumpukan asam format bersifat toksik terhadap tubuh dan dapat menyebabkan kerusakan ginjal akut. Hal ini dapat dicegah dengan konsumsi obat-obatan seperti *cimetidine*. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa *cimetidine* mampu menghambat enzim ADH dan ALDH yang berperan dalam metabolisme metanol.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian *cimetidine* dalam menghambat tingkat kerusakan ginjal tikus Wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat melalui gambaran histopatologi.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest only control group design* pada 35 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi kedalam 7 kelompok; 1 kelompok kontrol (K0), 3 kelompok perlakuan A (A1, A2, A3), dan 3 kelompok perlakuan B (B1, B2, B3). Kelompok kontrol (K0) tidak diberi perlakuan. Kelompok perlakuan A diberikan metanol dosis bertingkat, yaitu $\frac{1}{4}$ LD-100 (3,5 g/kgBB), $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 g/kgBB), 1 LD-100 (14 g/kgBB). Kelompok perlakuan B diberikan metanol dosis bertingkat dan ditambahkan oral *cimetidine* sebanyak 30 mg/kgBB satu jam setelahnya. Kemudian dilakukan pengamatan histopatologi yang dinilai menggunakan skoring histopatologi EGTI dan dianalisis dengan uji statistik nonparametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

Hasil: Secara statistik perbedaan signifikan ($p < 0,05$) terlihat pada perbandingan antara kelompok B1 dengan A1 ($p = 0,013$), B2 dengan A2 ($p = 0,034$), dan B3 dengan K0 ($p = 0,021$). Kerusakan histopatologi ginjal berbanding lurus dengan dosis metanol yang diberikan.

Kesimpulan: Dosis maksimal metanol yang mampu dihambat secara signifikan oleh *cimetidine* dengan dosis 30 mg/kg oral *single dose* adalah $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 g/kgBB).

Kata kunci: metanol, *cimetidine*, ginjal

ABSTRACT

Background: Mortality cases due to intoxication of alcoholic beverages contaminated by methanol often occur in Indonesia. Methanol metabolism results in the formation of formic acid, a toxic metabolite that can cause acute kidney injury. It can be inhibited by drug consumption, such as cimetidine. Previous studies have shown that cimetidine can inhibit the activities of ADH and ALDH enzymes in methanol metabolism.

Aims: To determine the effect of cimetidine administration in inhibiting kidney injury on Wistar rats induced by multi-dose methanol administration through histopathology image.

Methods: Experimental research with posttest only control group design on 35 male Wistar rats which divided into 7 groups; 1 control group (K0), 3 treatment groups A (A1, A2, A3), and 3 treatment groups B (B1, B2, B3). The control group (K0) was given no treatment. Treatment group A was given graded doses of methanol, namely $\frac{1}{4}$ LD-100 (3.5 g/kgBW), $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 g/kgBW), 1 LD-100 (14 g/kgBW). Treatment group B was given graded doses of methanol and 30 mg/kgBW of oral cimetidine. Histopathology observations were performed, assessed using EGTI scoring and analyzed by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

Results: Statistically significant differences ($p < 0.05$) were seen in the comparison between groups B1 and A1 ($p = 0.013$), B2 and A2 ($p = 0.034$), and B3 and K0 ($p = 0.021$). Renal histopathology injury is directly proportional to the methanol dose given.

Conclusion: The maximum dose of methanol that can be significantly inhibited by cimetidine at a single oral dose of 30 mg/kg is $\frac{1}{2}$ LD-100 (7 g/kgBW).

Keywords: *methanol, cimetidine, kidney*