

PENGARUH PEMBERIAN RANITIDIN TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TUBULUS PROKSIMAL GINJAL TIKUS WISTAR PADA PEMBERIAN METANOL DOSIS BERTINGKAT

Belinda Faustinawati¹, Saebani², Gatot Suharto²¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro²Staf Pengajar Ilmu Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang Metanol adalah zat yang mudah menguap dan terbakar yang sering digunakan untuk produk industri dan rumah tangga. Namun, karena biaya produksi etanol mahal, saat ini banyak orang yang menyalahgunakan metanol sebagai minuman oplosan. Padahal konsumsi metanol dapat menyebabkan nekrosis tubular akut terutama pada tubulus proksimal ginjal yang diakibatkan oleh zat metabolitnya yaitu asam format. Ranitidin adalah antagonis selektif dan kompetitif reseptor H₂ yang biasa digunakan untuk mengobati ulkus peptikum. Ternyata, ranitidin mampu menghambat kerja enzim alkohol dehidrogenase sehingga metanol tidak dapat dimetabolisme menjadi asam format.

Tujuan membuktikan seberapa besar pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi sel tubulus proksimal ginjal 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 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dibagi secara acak dengan *allocation random sampling*. Sampel dibagi menjadi 7 kelompok terdiri atas 1 kelompok kontrol negatif; 3 kontrol positif yaitu dengan pemberian metanol dosis bertingkat { $\frac{1}{4}$ LD100 (0,7 ml), $\frac{1}{2}$ LD100 (1,4ml), LD100 (2,8ml)}; dan 3 kelompok perlakuan yaitu dengan pemberian metanol dosis bertingkat dan ranitidin 4,5mg, 4 jam setelah pemberian metanol. Pengumpulan data dilakukan dengan pengamatan langsung gambaran histopatologi sel tubulus ginjal. Uji hipotesis menggunakan uji *Mann-Whitney*.

Hasil Pada uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara kontrol negatif dengan kontrol positif pada dosis pemberian metanol $\frac{1}{4}$ LD100 dan $\frac{1}{2}$ LD100, sehingga didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) juga pada kelompok perlakuan dengan dosis yang sama. Namun, didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif LD100 dan kelompok perlakuan (LD100M+R), serta kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan (LD100M+R).

Kesimpulan Pemberian ranitidin dapat menurunkan kejadian nekrosis sel tubulus ginjal secara bermakna pada dosis metanol LD100.

Kata Kunci Metanol, ranitidin, alkohol dehidrogenase, gambaran histopatologi sel tubulus ginjal, tikus wistar

ABSTRACT

THE EFFECT OF RANITIDINE ADMINISTRATION TOWARDS WISTAR RAT'S PROXIMAL TUBULES OF KIDNEY HISTOPATHOLOGICAL IMAGE WITH GRADUAL DOSAGE OF METHANOL ADMINISTRATION

Background Methanol is a volatile and inflammable liquid widely used in the industrial and household production. Since ethanol costs expensive, methanol is frequently abused as a well-known traditional beverages called "oplosan". Whereas methanol consumption can lead to

acute tubular necrosis mostly found in proximal tubules of kidney induced by its metabolite i.e formic acid. Ranitidine is known as a H₂ receptor antagonist which commonly used as the treatment of peptic ulcer disease. Apparently, ranitidine has been considered to be an potent inhibitor of alcohol dehydrogenase enzyme, that responsible for methanol transformation to formic acid.

Aims Proving ranitidin's effect to the histopathological pictures of wistar rat's kidney proximal tubules 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 consist of 1 negative control group; 3 positive control group with methanol administration of ¼LD100 (0.7ml), ½LD100 (1.4ml), LD100(2.8ml); 3 treatment group with gradual dosage of methanol administration and ranitidine administration of 4.5 mg, 4 hours afterwards. Data was later collected through direct observation of histopathologic picture of the kidney's proximal tubules. Then, hypothesis testing used Mann-Whitney test afterwards.

Results Mann Whitney test showed an insignificant difference ($p>0,05$) between negative control and positive control with methanol administration of ¼LD100 and ½LD100, so that positive control group with the same dosage also showed an insignificant difference ($p>0,05$) compared to its treatment group. Nonetheless, the negative control group showed a significant difference ($p<0,05$) compared to positive control group with methanol administration of LD100 and treatment group of LD100 methanol and ranitidine. Besides, treatment group of LD 100 methanol and ranitidine also showed a significant difference compared to negative control group.

Conclusion Ranitidine can significantly reduce incidence of kidney's proximal tubules necrosis with methanol administration of LD 100.

Keywords methanol, ranitidine, alcohol dehydrogenase, histopathological pictures of kidney's proximal tubules, wistar rat

PENDAHULUAN

Alkohol dikenal sebagai minuman di kalangan masyarakat dunia saat ini. Diperkirakan lebih dari 50% orang dewasa di dunia mengkonsumsi alkohol.¹ Alkohol yang sering dijadikan konsumsi minuman adalah jenis etanol. Namun, ironisnya karena masalah biaya produksi etanol yang mahal, tidak sedikit dari penjual minuman beralkohol menggunakan metanol sebagai campuran minuman beralkohol seperti oplosan. Padahal, apabila metanol dikonsumsi dalam jumlah yang tidak seharusnya, akan menyebabkan keracunan metanol.²

Salah satu manifestasi klinis keracunan metanol adalah gagal ginjal akut yang disebabkan karena nekrosis tubulus ginjal akibat intoksikasi alkohol akut. Hasil metabolisme metanol berupa asam format, jika menumpuk di darah akan menyebabkan terjadinya asidosis metabolik yang akan menyebabkan nekrosis ginjal terutama pada bagian tubulus proksimal.

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2011 disebutkan bahwa sebanyak 320 ribu orang pada usia 15-29 tahun meninggal dunia setiap tahunnya akibat peningkatan konsumsi minuman beralkohol yang diproduksi secara ilegal. Di Indonesia, kasus meninggal akibat metanol terbanyak terjadi di Jawa Tengah sebanyak 29 kasus. Berdasarkan data di Polrestabes Semarang, total korban meninggal akibat minuman alkohol oplosan hingga juni 2010 mencapai 15 orang. Dari data yang ada, dapat disimpulkan bahwa keracunan metanol menyumbang peningkatan morbiditas dan mortalitas di dunia.

Ranitidin adalah antagonis selektif dan kompetitif dari reseptor H_2 yang biasa digunakan untuk mengobati ulkus peptikum. Dalam jurnal ilmiah sebelumnya, ranitidin dapat menghambat kerja enzim alkohol dehidrogenase pada gaster dan aldehyd dehidrogenase hepatic. Oleh karena itu, ranitidin diyakini dapat mengurangi efek dari intoksikasi metanol, sehingga dari penelitian ini perlu diteliti lebih lanjut untuk membuktikan seberapa jauh efek inhibisi ranitidin terhadap enzim dehidrogenase yang dapat mengubah metanol menjadi senyawa toksik yaitu formaldehid dan asam format.⁴

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka penting dilakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian ranitidin terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus wistar pada pemberian metanol dosis bertingkat.

METODE

Penelitian ini menggunakan *true experimental* laboratorik dengan *post-test only control group design* dengan sampel penelitian adalah tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi yaitu tikus wistar jantan, berusia 2-3 bulan, berat badan 250-350 gram, dan dalam keadaan sehat tanpa kelainan anatomi, serta dengan kriteria eksklusi tikus wistar yang mati sewaktu adaptasi, sakit, dan memiliki kelainan anatomi. Penelitian ini dilakukan pada bulan April 2016 di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum dr. Kariadi Semarang. Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis metanol dan ranitidin, sedangkan variabel terikatnya adalah tingkat nekrosis sel tubulus ginjal tikus wistar.

Sampel diambil secara acak dengan *allocation random sampling* lalu dikelompokkan menjadi 7 kelompok yaitu 3 (tiga) kelompok perlakuan dengan pemberian metanol dosis 0.7ml, 1.4ml, 2.8ml dan pemberian ranitidin 4.5mg, 4 jam setelah pemberian metanol; 3 (tiga)

kelompok kontrol positif yaitu dengan pemberian metanol dosis $\frac{1}{4}$ LD 100 (0,7 ml), $\frac{1}{2}$ LD 100 (1,4ml), LD 100 (2,8ml); serta 1 (satu) kelompok kontrol negatif. Jumlah sampel keseluruhan ditentukan berdasarkan ketentuan WHO yaitu minimal 5 (lima) ekor tikus pada masing-masing kelompok, sehingga pada penelitian ini akan digunakan 35 ekor tikus Wistar.

Sebelum diberi perlakuan, sampel diadaptasi selama 7 hari dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minuman yang sama (*ad libitum*). Pada hari ke-8, sampel diberikan perlakuan sesuai kelompoknya masing – masing, kemudian diberi anestesi dengan eter laludidekapitasi dandilakukan pengambilan ginjal tikus dengan potongan koronal ginjal untuk mendapatkan gambaran tubulus proksimal ginjal. Sampel ginjal tersebut dilakukan metode baku histologi pewarnaan HE (*Hematoxilin & Eosin*) dan pembacaan preparat dengan perbesaran 400x, kemudian dihitung jumlah sel yang nekrosis tiap lapangan pandang sampai lima lapangan pandang. Pembacaan ini dilakukan oleh dokter spesialis patologi anatomi sebanyak dua kali agar sebisa mungkin menghindari bias.

Data diolah dengan program komputer dan dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* serta dilakukan uji variansi data dengan *Test of Homogeneity Variances*. Analisis data kemudian dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* untuk menguji hubungan ke-7 kelompok secara keseluruhan, lalu dilakukan uji hipotesis menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif (K1, K2, K3) dan kelompok kontrol negatif (K).

HASIL

Dari pembacaan preparat histopatologi sel tubulus proksimal tikus wistar pada sampel sebanyak dua kali pembacaan pada lima lapangan pandang dengan perbesaran 400x , didapatkan hasil *grading* nekrosis sebagai berikut.

Tabel 1. *Grading* nekrosis sel tubulus ginjal pada setiap lapangan pandang

Kelompok	Lapangan Pandang					Minimum LP mean*	Maksimum LP mean*
	I	II	III	IV	V		
KONTROL (K)	Tikus 1	1	1	1	1	1	1
	Tikus 2	1	1	1	1		
	Tikus 3	1	1	1	1		
	Tikus 4	1	1	1	1		
	Tikus 5	1	1	1	1		

¼ LD 100 M (K1)	Tikus 1	1	1	1	1	1	1	1
	Tikus 2	1	1	1	1	1		
	Tikus 3	1	1	1	1	1		
	Tikus 4	1	1	1	1	1		
	Tikus 5	1	1	1	1	1		
½ LD 100 M (K2)	Tikus 1	1	1	1	1	1	1	1,2 (1)
	Tikus 2	1	2	1	1	1		
	Tikus 3	1	1	1	1	1		
	Tikus 4	2	1	1	1	1		
	Tikus 5	1	1	1	1	1		
Kelompok	Lapangan Pandang						Minimum LP mean*	Maksimum LP mean*
		I	II	III	IV	V		
LD 100 M (K3)	Tikus 1	3	3	3	3	3	2,6 (3)	3,6 (4)
	Tikus 2	4	4	3	4	3		
	Tikus 3	3	3	3	2	2		
	Tikus 4	3	2	3	3	3		
	Tikus 5	2	4	3	2	3		
¼ LD 100 M+R (P1)	Tikus 1	1	1	1	1	1	1	1
	Tikus 2	1	1	1	1	1		
	Tikus 3	1	1	1	1	1		
	Tikus 4	1	1	1	1	1		
	Tikus 5	1	1	1	1	1		
½ LD 100 M+R (P2)	Tikus 1	1	1	1	1	1	1	1
	Tikus 2	1	1	1	1	1		
	Tikus 3	1	1	1	1	1		
	Tikus 4	1	1	1	1	1		
	Tikus 5	1	1	1	1	1		
LD 100 M+R (P3)	Tikus 1	2	4	2	2	2	1,4 (1)	2,8 (3)
	Tikus 2	3	3	3	3	2		
	Tikus 3	2	3	2	2	2		
	Tikus 4	2	2	2	2	2		
	Tikus 5	1	2	2	1	1		

Keterangan *) : dengan pembulatan

Dari data keseluruhan lapangan pandang, didapatkan rerata (mean) *grading* nekrosis tubulus ginjal sebesar 1,46 dengan simpangan baku (standard deviasi) sebesar 0,77395.

Tabel 2. Ukuran pemusatan data dan ukuran penyebaran data *grading* nekrosis tubulus ginjal setiap lapangan pandang pada sediaan histopatologis tubulus ginjal tikus wistar

Kelompok	Jumlah Kelompok	Jumlah nekrosis tubulus ginjal yang teramati pada seluruh lapangan pandang (Mean ± SD)
Kontrol (K)	5	1,00 ± 0,00000
¼ LD 100 M (K1)	5	1,00 ± 0,00000
½ LD 100 M (K2)	5	1,08 ± 0,10954
LD 100 M (K3)	5	2,96 ± 0,38471
¼ LD 100 M+R (P1)	5	1,00 ± 0,00000
½ LD 100 M+R (P2)	5	1,00 ± 0,00000
LD 100 M+R (P3)	5	2,16 ± 0,51769
TOTAL	35	1,4571 ± 0,77395

Distribusi data nekrosis sel tubulus ginjal tikus wistar yang menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang tidak normal ($p < 0,05$). Variasi data nekrosis sel tubulus ginjal tikus wistar yang diuji menggunakan *Test of Homogeneity of Variances* didapatkan variasi data tidak homogen ($p < 0,05$). Analisis data dengan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil bermakna ($p < 0,05$), artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada seluruh kelompok perlakuan.

Dari uji *Mann-Whitney*, didapatkan hasil yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok K1 dan K2 (1/4LD100 M dan 1/2LD100 M) dengan kelompok K (kontrol negatif) sehingga penilaian uji hipotesis dengan kelompok perlakuan (1/4LD100M+R dan ½ LD100M+R) juga didapatkan hasil tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada kelompok K3 (LD100M) dengan kelompok K (kontrol negatif) menunjukkan hasil yang bermakna dari uji *Mann-Whitney* ($p < 0,05$), sehingga penilaian uji hipotesis dengan kelompok perlakuan (LD100M+R) juga didapatkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$). Kelompok LD100M+R yang dibandingkan dengan kelompok LD100M menunjukkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$) pada seluruh lapangan pandang. Selain itu, kelompok LD100M+R dengan kelompok LD100M juga menunjukkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$) pada seluruh lapangan pandang.

Tabel 3. Tabel signifikansi *Mann Whitney*

No	Kelompok Perbandingan pada seluruh Lapangan Pandang	Median	Nilai <i>p</i>
1.	Kontrol ¼ LD 100 M	1,0000 1,0000	1,000
2.	¼ LD 100 M ¼ LD 100 M+R	1,0000 1,0000	1,000
3.	Kontrol ¼ LD 100 M+R	1,0000 1,0000	1,000
4.	Kontrol ½ LD 100 M	1,0000 1,0000	0,134
5.	½ LD 100 M ½ LD 100 M+R	1,0000 1,0000	0,134
6.	Kontrol ½ LD 100 M+R	1,0000 1,0000	1,000
7.	Kontrol LD 100 M	1,0000 2,8000	0,005
8.	LD 100 M LD 100 M+R	2,8000 2,2000	0,026
9.	Kontrol LD 100 M+R	1,0000 2,2000	0,005

PEMBAHASAN

Metanol yang dikonsumsi lewat per oral akan dimetabolisme menjadi formaldehid oleh enzim alkohol dehidrogenase. Kemudian oleh enzim aldehid dehidrogenase, formaldehid akan diubah menjadi asam format yang dapat menimbulkan asidosis metabolik dan berakibat nekrosis pada organ.^{3,7} Puncak absorpsi metanol dalam darah kurang lebih 30 – 60 menit setelah konsumsi per oral dengan waktu paruh 2,5 – 3 jam pada manusia apabila kadar dalam darah kurang dari 100 mg/ kgBB. Pada penelitian ini kadar metanol yang masuk ke dalam darah tergolong rendah yaitu 0,7 ml pada dosis ¼LD100 M, 1,4 ml pada dosis ½LD100 M, dan 2,8 ml pada dosis LD100M.^{5,6}

Asam format adalah inhibitor sitokrom dari mitokondria, inhibisi tersebut meningkat seiring dengan berkurangnya pH akibat asidosis yang ditimbulkan oleh asam format itu sendiri. Pada saat masuk ke dalam tubuh, asam format akan berikatan dengan protein jaringan dan menghambat sitokrom oksidase di mitokondria sehingga mengganggu metabolisme oksidatif. Akibatnya, akan terjadi hipoksia dan kerusakan sel ginjal terutama pada tubulus proksimal karena epitelnya lemah dan mudah bocor.⁸

Telah diketahui pada penelitian sebelumnya, salah satu akibat dari intoksikasi akut metanol adalah nekrosis tubular akut pada ginjal yang ditandai oleh perubahan hidropik pada epitel tubulus ginjal dan hilangnya brush border yang dapat terlihat dengan pengecatan PAS, terdapatnya debris nekrotik di lumen tubulus, adanya badan apoptosis dan perubahan inti (piknotik, kariolisis, karioreksis).²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh *El Bakary, et al* menunjukkan bahwa ranitidin menghambat metabolisme metanol dengan menjadi inhibitor nonselektif dari enzim sitokrom P450 dan inhibitor enzim alkohol dehidrogenase hepar dan gaster, yang mengubah metanol menjadi formaldehid, sehingga metanol tidak dapat diubah menjadi asam format.⁴

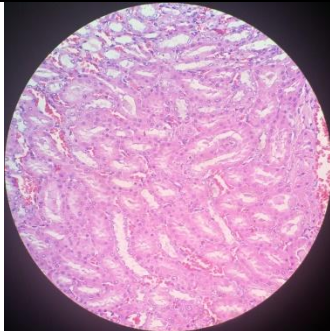
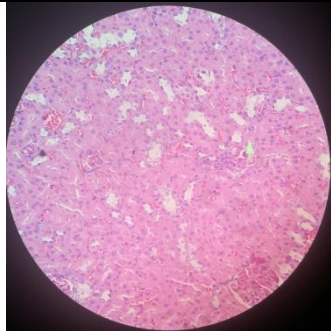
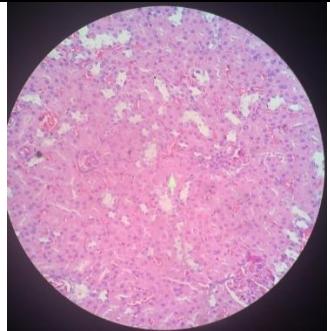
Tikus memiliki kadar 10-formil-tetrahidrofolat yang tinggi. Fungsi 10-formil-tetrahidrofolat adalah mempercepat metabolisme asam format menjadi CO₂ dan H₂O.¹⁰ Manusia sebenarnya juga mempunyai 10-formil-tetrahidrofolat, tetapi kadarnya lebih sedikit dibandingkan tikus, sehingga proses metabolisme asam format menjadi CO₂ dan H₂O akan lebih lambat di manusia dibandingkan tikus.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa gambaran histopatologi sel tubulus ginjal kelompok kontrol negatif (K) pada perbesaran 400x adalah *grade* I dengan jumlah sel nekrosis berkisar antara 0-25%, sehingga dapat dikatakan bahwa tikus yang digunakan tidak mengalami nekrosis sebelumnya.

Pada hasil uji beda 7 kelompok dengan *Kruskal-Wallis* didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara ketujuh kelompok perlakuan, sehingga dapat dikatakan bahwa ketujuh kelompok tersebut mempunyai perbedaan dalam tingkat nekrosis sel tubulus ginjal.

Pada hasil uji beda dengan *Mann-Whitney*, kelompok K1 (1/4LD100M) dan K2 (1/2LD100M) tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok K (kontrol negatif). Hal ini disebabkan karena tingginya kadar 10-F-THF pada tikus wistar sehingga seluruh metanol dengan dosis tersebut dapat diubah menjadi CO₂ dan H₂O dan tidak menumpuk

dalam bentuk asam format, sehingga kelompok K1 dan K2 yang dibandingkan dengan kelompok P1 (1/4LD100M+R) dan P2 (1/2LD 100M+R) tidak memberikan hasil signifikan. Pada kelompok kontrol positif yaitu dosis LD100M, menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif (K), dan didapatkan hasil yang signifikan pula antara kelompok dosis LD100M+R yang dibandingkan dengan kelompok LD100M dan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan karena ranitidin memiliki kerja yang adekuat dalam menghambat alkohol dehidrogenase untuk memetabolisme metanol menjadi formaldehid dan asam format pada saat metanol mencapai puncak absorpsi di darah, sehingga tidak banyak metanol yang dimetabolisme menjadi asam format dan menimbulkan nekrosis.

		
KONTROL sebagian besar inti sel tubulus masih tersusun rapi dengan sitoplasma bergranula.	NEKROSIS Panah hijau → inti sel karioreksis	NEKROSIS Panah hijau → inti sel kariolisis

Keterbatasan penelitian ini adalah sulitnya mencari gas N₂O yang berfungsi untuk mengurangi kadar 10-F-THF pada tikus wistar supaya sama dengan kadarnya di manusia, sehingga pengaruh asam format terhadap nekrosis sel tubulus ginjal kurang dapat memberikan hasil yang diinginkan. Penelitian ini juga menggunakan dosis yang kurang tepat untuk kelompok LD100M dan terlalu kecil untuk dosis lainnya dalam melihat kejadian intoksikasi metanol. Oleh karena keterbatasan biaya, sehingga penelitian ini hanya menggunakan sampel dengan jumlah minimal. Selain itu, karena keterbatasan biaya dan waktu, jenis pengecatan hanya dapat menggunakan *Hematoxylin & Eosin* (HE) sehingga nekrosis sel tubulus ginjal hanya dapat dinilai dari perubahan inti, sedangkan perubahan hidropik dan hilangnya brush border di epitel sel tubulus akibat nekrosis tidak dapat divisualisasi dengan baik.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Tidak terdapat perubahan gambaran histopatologi sel tubulus ginjal tikus wistar setelah diberi metanol dengan dosis $\frac{1}{4}$ LD100M dan $\frac{1}{2}$ LD100M sehingga pengaruh ranitidin terhadap nekrosis sel tubulus pada metanol dosis $\frac{1}{4}$ LD100M dan $\frac{1}{2}$ LD100M tidak dapat dinilai.

Tikus wistar dengan pemberian metanol dosis LD100 memberikan gambaran histopatologi nekrosis yang bermakna pada seluruh lapangan pandang dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian ranitidin dapat menurunkan derajat nekrosis secara bermakna pada intoksikasi metanol akut tubulus ginjal tikus wistar dengan dosis LD100.

Saran

- 1) Perlu dilakukan penelitian pendahuluan untuk melakukan perhitungan dosis LD 100 metanol yang tepat pada tikus wistar
- 2) Perlu dipertimbangkan untuk memberikan ranitidin terlebih dahulu sebelum metanol sehingga diharapkan ranitidin dapat menangkal efek toksik metanol sebelum bekerja pada ginjal
- 3) Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan penambahan waktu perlakuan metanol dan ranitidin pada dosis metanol kurang dari LD 100
- 4) Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan dosis metanol dan waktu pengamatan yang lebih bervariasi
- 5) Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan pemberian N₂O pada tikus wistar sebelum pemberian metanol untuk menurunkan kadar 10-F-THF
- 6) Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan pengecatan PAS (*Periodic Acid-Schiff*) untuk visualisasi gambaran histopatologi yang lebih jelas
- 7) Perlu dilakukan pengamatan terhadap gambaran histopatologi dengan menggunakan perbesaran lebih besar dari 400x untuk melihat sel tubulus proksimal secara lebih spesifik
- 8) Perlu penambahan sampel untuk setiap kelompok penelitian

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. VI. (Alwi I, ed.). Jakarta: Interna Publishing; 2014.
2. Herman. Ketahui Bahaya Metanol dalam Miras Oplosan. www.beritasatu.com. <http://www.beritasatu.com/kesehatan/232497-ketahui-bahaya-metanol-dalam-miras-oplosan.html>. Published 2014.
3. Review I. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. :29-32. doi:10.2215/CJN.03220807.
4. El-bakary AA, El-dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA. Ranitidin as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute metanol toxicity in rats. 2009. doi:10.1177/0960327109353777.
5. Rinawati W, Aulia D. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) sebagai Penanda Baru Nekrosis Tubular Akut.
6. Katzung BG. *Farmakologi Dasar Dan Klinik*. VI. Jakarta: EGC
7. Points K. Key Points. 2015;(August).
8. Barceloux DG. *Medical Toxicology of Drug*. (Palmer RP, ed.). Canada: John Wiley & Sons Inc; 2012. [https://books.google.co.id/books?id=OWFiVaDZnkQC&pg=PA711&dq=metanol+post+mortem+kidney+histopathology&hl=id&sa=X&ved=0ahUKEwj067y_1cPKAhWRBY4KHVmzAKUQ6AEIITAB#v=onepage&q=metanol post mortem kidney histopathology&f=false](https://books.google.co.id/books?id=OWFiVaDZnkQC&pg=PA711&dq=metanol+post+mortem+kidney+histopathology&hl=id&sa=X&ved=0ahUKEwj067y_1cPKAhWRBY4KHVmzAKUQ6AEIITAB#v=onepage&q=metanol%20post%20mortem%20kidney%20histopathology&f=false).
9. Verhelst D, Moulin P, Haufroid V, Wittebole X, Jadoul M, Hantson P. Acute renal injury following methanol poisoning: analysis of a case series. *Int J Toxicol*. 2004;23(4):267-273. doi:10.1080/10915810490506795.