



**EFEK MINUMAN KERAS OPLOSAN TERHADAP PERUBAHAN  
HISTOPATOLOGI ORGAN RENAL  
TIKUS WISTAR JANTAN**

**SKRIPSI**

Oleh

**Made Masagung Kawiarta  
NIM 122010101078**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**



**EFEK MINUMAN KERAS OPLOSAN TERHADAP PERUBAHAN  
HISTOPATOLOGI ORGAN RENAL  
TIKUS WISTAR JANTAN**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Made Masagung Kawiarta  
NIM 122010101078**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Made Masagung Kawiartha

NIM : 122010101078

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Efek Minuman Keras Oplosan terhadap Perubahan Histopatologi Organ Renal Tikus Wistar Jantan” adalah hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah saya ajukan pada institusi manapun dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus saya junjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 20 Januari 2016

Yang menyatakan,

Made Masagung K

NIM 122010101078

# **SKRIPSI**

## **EFEK MINUMAN KERAS OPLOSAN TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI ORGAN RENAL TIKUS WISTAR JANTAN**

Oleh

Made Masagung Kawiartha  
NIM 122010101078

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Rena Normasari, M.Biomed.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed.

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Minuman Keras Oplosan terhadap Perubahan Histopatologi Organ Renal Tikus Wistar Jantan” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 20 Januari 2016

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Penguji I,

Penguji II,

dr. Al Munawir, M.Kes Ph.D  
NIP 196909011993031003

dr. Hairrudin, M.Kes  
NIP 197510112003121008

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Rena Normasari, M. Biomed  
NIP 198305122008122002

dr. Bagus Hermansyah, M. Biomed  
NIP 198304052008121001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Enny Suswati, M.Kes  
NIP 197002141999032001

## RINGKASAN

**Efek Minuman Keras Oplosan terhadap Perubahan Histopatologi Organ Renal Tikus Wistar Jantan;** Made Masagung Kawiartha; 122010101078; 2016; Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Sekarang ini di Indonesia telah banyak beredar minuman keras, baik minuman keras yang hanya mengandung etanol maupun minuman keras oplosan. Minuman keras oplosan tidak hanya mengandung etanol, bahkan sering kali minuman keras oplosan dicampur dengan metanol. Minuman keras memiliki dampak buruk terhadap kesehatan, baik akut maupun kronis. Dampak akut tersebut seperti gangguan kesadaran; gangguan neurologis dan bahkan dapat menyebabkan kebutaan akibat konsumsi metanol, sedangkan dampak kronis dapat berupa kerusakan organ. Metanol di minuman keras oplosan dapat meningkatkan risiko terjadi kematian. Sebanyak 18.000 warga Indonesia meninggal tiap tahun akibat mengkonsumsi minuman keras, sedangkan pada tahun 2014 sebanyak 7.745 warga Indonesia mengkonsumsi minuman keras. Etanol yang terkandung dalam minuman keras telah terbukti menyebabkan kerusakan pada organ, salah satunya adalah organ ginjal. Hasil metabolisme etanol dapat menyebabkan kerusakan pada epitel tubulus berupa nekrosis epitel, sitoplasma yang keluar dan kerusakan organel. Ketiga tanda tersebut merupakan tanda-tanda tubulus nekrosis akut yang merupakan salah satu faktor intrinsik penyebab gangguan ginjal akut. Gangguan ginjal akut apabila tidak segera ditangani dapat berkembang menjadi *end stage renal disease*. Penderita *end stage renal disease* harus menjalani hemodialisis secara rutin, padahal sebanyak 22.304 warga Indonesia menderita penyakit ginjal dan 31% penderita harus menjalani hemodialisis rutin yang membutuhkan biaya besar.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dampak konsumsi minuman keras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari terhadap perubahan makroskopis dan mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan. Sampel penelitian adalah 24 tikus Wistar

jantan dengan berat 100-200 gram dan umur 2-3 bulan. Variabel bebas penelitian ini adalah jangka waktu pemberian miras oplosan yaitu 5, 11 dan 17 hari, sedangkan variabel kontrolnya adalah dosis miras oplosan, yaitu etanol absolut 1,296ml/2hari + metanol absolut 0,2592ml/2hari + aquades 1,4448ml/2hari. Variabel terikatnya adalah perubahan makroskopis dan mikroskopis ginjal.

Setelah semua data perubahan berat ginjal dan jumlah sel nekrosis terkumpul, dilakukan uji normalitas dengan Chi Square dan uji variasi data. Berdasarkan uji normalitas dapat diketahui bahwa data perubahan berat ginjal dan jumlah sel nekrosis memiliki distribusi normal, namun kedua data tersebut tidak memiliki variasi yang homogen. Maka dari itu, analisis data yang digunakan adalah Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Berdasarkan penelitian dapat diketahui bahwa terjadi perubahan berat ginjal yang tidak signifikan ( $p > \alpha$ ). Tikus pada kelompok kontrol; P1; P2 dan P3 secara berturut-turut memiliki rata-rata berat ginjal kanan sebesar  $0,411 \pm 0,029$  g/100gBB;  $0,429 \pm 0,001$  g/100gBB;  $0,459 \pm 0,052$  g/100gBB dan  $0,464 \pm 0,055$  g/100gBB.

Selain itu, berdasarkan penelitian rata-rata jumlah sel nekrosis antar kelompok memiliki perbedaan yang signifikan ( $p < \alpha$ ). Rata-rata jumlah sel nekrosis tiap lapang pandang pada kelompok kontrol, P1, P2 dan P3 secara berturut-turut adalah  $8 \pm 3$  sel,  $43 \pm 2$  sel,  $82 \pm 5$  sel, dan  $122 \pm 11$  sel. Selain sel nekrosis, juga dapat diketahui tanda-tanda kerusakan ginjal lainnya. Tanda tersebut antara lain *granular cast*, sel tubulus yang lepas menuju lumen, tanda perdarahan, degenerasi hidropik, perubahan epitel tubulus menjadi pipih dan atrofi glomerulus.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah konsumsi minuman keras oplosan selama 5, 11 dan 17 hari tidak dapat menyebabkan perubahan makroskopis atau perubahan berat ginjal namun dapat menyebabkan perubahan mikroskopis ginjal.

## **PRAKATA**

Segala puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT karena atas kehendak dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Efek Minuman Keras Oplosan terhadap Perubahan Histopatologi Organ Renal Tikus Wistar Jantan. Mulai dari pelaksanaan penelitian hingga penyusunan laporan, penulis telah mendapat banyak bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. ayah dan ibu tersayang, Made Widiarta dan Sri Hariani, yang telah memberikan banyak hal, baik moral maupun material, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini;
2. dr. Enny Suswati, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr. Rena Normasari, M.Biomed dan dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed selaku dosen pembimbing satu dan dua yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis;
4. dr. Al Munawir, M.Kes Ph.D dan dr. Hairrudin, M.Kes selaku dosen penguji satu dan dua yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis dalam rangka memperbaiki skripsi setelah sidang;
5. Krisnha Dian Ayuningtyas, Ardi Perkasa dan Shinta Riski Julia yang telah menjadi rekan satu tim dengan penulis untuk menyelesaikan penelitian ini;
6. Henggar Alest Pratama, Bagus Indra Kusuma dan Silvi Ahmada yang telah membantu penulis untuk membaca preparat histopatologi organ ginjal; dan
7. seluruh saudara-saudara Panacea yang selalu memberikan motivasi kepada penulis.

Semoga skripsi ini bermanfaat, terutama bagi seluruh sivitas akademik Universitas Jember.

Jember, Januari 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	i
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>RINGKASAN</b> .....	iv
<b>PRAKATA</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>2.1 Ginjal</b> .....	4
2.1.1 Anatomi dan Histologi Ginjal .....	4
2.1.2 Suplai Pembuluh Darah Ginjal.....	8
2.1.3 Fisiologi Ginjal .....	9
<b>2.2 Jejas</b> .....	10
2.2.1 Pengertian dan Penyebab Jejas Sel .....	10
2.2.2 Mekanisme Jejas Sel .....	11
2.2.3 Jejas Reversibel.....	14
2.2.4 Jejas Irreversibel.....	15
<b>2.3 Minuman Keras Oplosan</b> .....	16
2.3.1 Etanol .....	16

2.3.2 Metanol .....	17
<b>2.4 Kerangka Konsep.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5 Hipotesis Penelitian.....</b>	<b>20</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Penentuan Populasi dan Sampel.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Definisi Operasional.....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 Variabel Penelitian.....</b>	<b>23</b>
<b>3.6 Data dan Sumber Data .....</b>	<b>23</b>
<b>3.7 Teknik dan Alat Perolehan Data .....</b>	<b>23</b>
3.7.1 Tahap Penentuan Dosis Miras Oplosan .....	23
3.7.2 Tahap Pembuatan Miras Oplosan .....	24
3.7.3 Tahap Perlakuan Sampel.....	24
3.7.4 Tahap Terminasi.....	25
3.7.5 Tahap Pengukuran Berat Ginjal .....	25
3.7.6 Tahap Pembuatan Preparat.....	25
3.7.7 Tahap Pengamatan .....	26
<b>3.8 Teknik Penyajian dan Analisis Data .....</b>	<b>27</b>
<b>3.9 Alur Penelitian.....</b>	<b>28</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Hasil Pengamatan .....</b>	<b>29</b>
4.1.1 Berat Ginjal .....	29
4.1.2 Jumlah Sel Tubulus yang Nekrosis .....	29
<b>4.2 Analisis Data .....</b>	<b>32</b>
4.2.1 Berat Ginjal .....	32
4.2.2 Jumlah Sel Tubulus yang Nekrosis .....	32
<b>4.3 Pembahasan.....</b>	<b>33</b>
4.3.1 Berat Ginjal .....	33

4.3.2 Jumlah Sel Tubulus yang Nekrosis .....	34
4.3.3 Tanda Kerusakan Ginjal Lainnya .....	35
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	37
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	37
<b>5.2 Saran</b> .....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	38

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi ginjal .....	4
2.2 Histologi ginjal .....	5
2.3 Histologi ginjal .....	7
2.4 Skema aliran darah ginjal .....	8
2.5 Kemungkinan penyebab kerusakan ginjal akibat miras oplosan .....	19
3.1 Diagram alur perlakuan sampel .....	24
3.2 Diagram tahap pembentukan preparat sampai penyajian data .....	27
3.3 Diagram alur penelitian .....	28
4.1 Diagram perubahan berat ginjal .....	29
4.2 Histopatologi ginjal tikus .....	30
4.3 Histopatologi ginjal tikus kelompok perlakuan 1 .....	31
4.4 Histopatologi ginjal tikus kelompok perlakuan 2 .....	31
4.5 Histopatologi ginjal tikus kelompok perlakuan 3 .....	31

## DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Perubahan berat ginjal tikus .....	29
4.2 Rata-rata jumlah sel tubulus yang nekrosis .....	30
4.3 Hasil uji lanjut Mann Whitney .....	32

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. LEMBAR PERSETUJUAN ETIK PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
<b>B. HASIL LAB KADAR ETANOL DAN METANOL .....</b>	<b>43</b>
<b>C. CARA MENENTUKAN DOSIS MIRAS OPLOSAN .....</b>	<b>44</b>
<b>D. HASIL UKUR BERAT GINJAL .....</b>	<b>45</b>
<b>E. HASIL HITUNG SEL NEKROSIS .....</b>	<b>47</b>
<b>F. HASIL ANALISIS DATA .....</b>	<b>48</b>
<b>F.1 Uji Normalitas Data Berat Ginjal .....</b>	<b>48</b>
<b>F.2 Uji Homogenitas Data Berat Ginjal .....</b>	<b>48</b>
<b>F.3 Uji Kruskal Wallis Data Berat Ginjal .....</b>	<b>48</b>
<b>F.4 Uji Normalitas Data Jumlah Sel Nekrosis .....</b>	<b>49</b>
<b>F.5 Uji Homogenitas Data Jumlah Sel Nekrosis .....</b>	<b>49</b>
<b>F.6 Uji Kruskal Wallis Data Jumlah Sel Nekrosis .....</b>	<b>50</b>
<b>F.7a Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok Kontrol         dengan Kelompok Perlakuan 1 .....</b>	<b>50</b>
<b>F.7b Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok Kontrol         dengan Kelompok Perlakuan 2 .....</b>	<b>51</b>
<b>F.7c Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok Kontrol         dengan Kelompok Perlakuan 3 .....</b>	<b>52</b>
<b>F.7d Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok         Perlakuan 1 dengan Kelompok Perlakuan 2 .....</b>	<b>52</b>
<b>F.7e Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok         Perlakuan 1 dengan Kelompok Perlakuan 3 .....</b>	<b>53</b>
<b>F.7f Uji Lanjutan Mann Whitney antara Kelompok         Perlakuan 2 dengan Kelompok Perlakuan 3 .....</b>	<b>54</b>
<b>G. DOKUMENTASI PENELITIAN .....</b>	<b>55</b>
<b>H. HASIL PENGAMATAN SEL NEKROSIS .....</b>	<b>56</b>

<b>H.1 Kelompok Kontrol</b> .....	56
<b>H.2 Kelompok Perlakuan 1</b> .....	58
<b>H.3 Kelompok Perlakuan 2</b> .....	60
<b>H.4 Kelompok Perlakuan 3</b> .....	62

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia adalah negara berkepulauan dengan beragam kebudayaan dan etnik. Kebudayaan dan etnik tersebut menentukan bagaimana masyarakat berpikir dan berperilaku, sehingga sebuah etnik akan memiliki pola pikir dan perilaku yang berbeda dengan etnik lainnya. Sayangnya pola perilaku yang buruk akhir-akhir ini semakin sering muncul di kalangan masyarakat Indonesia, salah satunya adalah perilaku konsumsi minuman keras (Miras). Lebih parah lagi minuman keras tersebut dioplos atau dicampur dengan bahan-bahan lain yang membuat miras oplosan tersebut semakin berbahaya bagi kesehatan tubuh. Menurut Mulyadi (2014) miras oplosan merupakan minuman beralkohol tradisional dengan kandungan alkohol yang tidak terlalu tinggi, namun sayangnya saat ini sudah berbeda. Saat ini miras oplosan telah dicampur dengan minuman berenergi, susu, minuman bersoda, spiritus, dan obat-obatan mulai dari obat tetes mata sampai obat nyamuk. Selain itu, miras oplosan yang saat ini beredar telah dicampur dengan metanol yang lebih berbahaya daripada alkohol.

Menurut Mulyadi (2014) miras oplosan memiliki banyak efek negatif, contohnya jika miras tersebut dicampur dengan minuman berenergi dapat menyebabkan pengguna ketagihan; terjadi gangguan fisik akibat stimulasi saraf simpatis seperti palpitasi, insomnia, cemas, panik, terjadi peningkatan kebutuhan kalori; serta dapat terjadi permasalahan kesehatan jangka pendek dan jangka panjang. Salah satu permasalahan kesehatan jangka panjang tersebut adalah kerusakan ginjal yang dapat disebabkan oleh etanol maupun metanol dalam miras oplosan tersebut.

Menurut Thiel *et al.* (1977) konsumsi etanol dapat menyebabkan kerusakan ginjal berupa nekrosis epitel tubulus, sitoplasma yang lepas dan organel sel. Hal tersebut merupakan tanda-tanda terjadi tubulus nekrosis akut. Selain itu, menurut

Verhelst *et al.* (2004) keracunan akibat mengkonsumsi metanol juga dapat menyebabkan gangguan ginjal akut. Gangguan ginjal akut tersebut dapat terjadi akibat intoksikasi hasil metabolisme metanol, yaitu asam format.

Miras oplosan sangat berbahaya bagi tubuh, terutama bagi ginjal. Jika kebiasaan konsumsi miras oplosan tidak dihentikan, akan semakin banyak penderita gagal ginjal di Indonesia. Menurut *Indonesian Renal Registry (IRR)* (2011) pada tahun 2011 sebanyak 22.304 warga Indonesia telah menderita penyakit ginjal dan sebanyak 6.951 harus menjalani hemodialisis secara rutin.

Selain masalah-masalah kesehatan tersebut, miras oplosan sering menyebabkan kematian. Meski begitu masyarakat Indonesia masih tetap mengkonsumsi miras oplosan. Terbukti menurut Badan Narkotika Nasional dan POLRI (dalam Kementerian Kesehatan RI 2014) jumlah masyarakat Indonesia yang meminum miras pada tahun 2014 sebanyak 7.745 orang.

Meski sudah jelas bahwa miras oplosan berbahaya bagi tubuh, masyarakat Indonesia masih saja mengkonsumsi miras oplosan. Jika masyarakat tetap mengkonsumsi miras oplosan, akan semakin banyak masalah kesehatan yang terjadi pada masyarakat Indonesia, terutama kerusakan ginjal. Padahal kita ketahui bahwa ginjal berperan dalam menjaga homeostasis tubuh. Menurut Moris dan Lavares (dalam Verhelst *et al.* 2004) metanol dapat menyebabkan kerusakan ginjal namun kerusakan tersebut masih bersifat reversibel. Maka dari itu, peneliti ingin mengetahui efek miras oplosan terhadap perubahan makroskopis dan mikroskopis ginjal, sehingga masyarakat Indonesia dapat mengetahui efek miras oplosan terhadap ginjal, mengetahui derajat kerusakannya dan berhenti untuk minum miras oplosan sebelum terjadi kerusakan ginjal yang irreversibel.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah.

1. Bagaimana dampak konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari terhadap perubahan makroskopis ginjal tikus Wistar jantan?
2. Bagaimana dampak konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari terhadap perubahan mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini adalah.

1. Mengetahui dampak konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari terhadap perubahan makroskopis ginjal tikus Wistar jantan.
2. Mengetahui dampak konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari terhadap perubahan mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah.

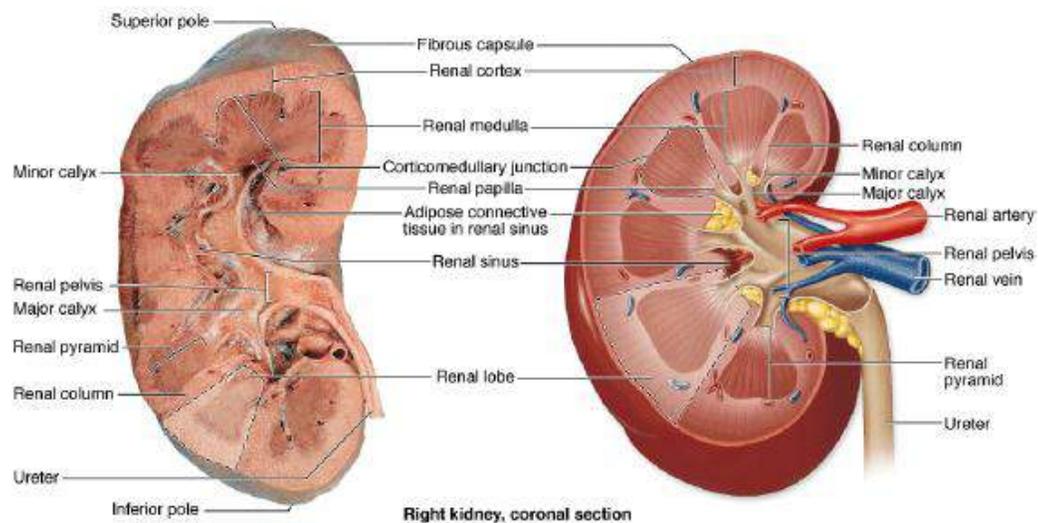
- a. Memberikan sarana bagi peneliti untuk mengaplikasikan ilmu pengetahuan yang telah dimiliki.
- b. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang bahaya miras oplosan terhadap ginjal.
- c. Memberikan informasi dasar kepada peneliti lain untuk penelitian lebih lanjut.
- d. Memberikan informasi kepada institusi mengenai perubahan mikroskopis dan makroskopis ginjal akibat konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari.
- e. Memberikan informasi kepada institusi mengenai derajat kerusakan ginjal, reversibel atau irreversibel, akibat konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Ginjal

#### 2.1.1 Anatomi dan Histologi Ginjal

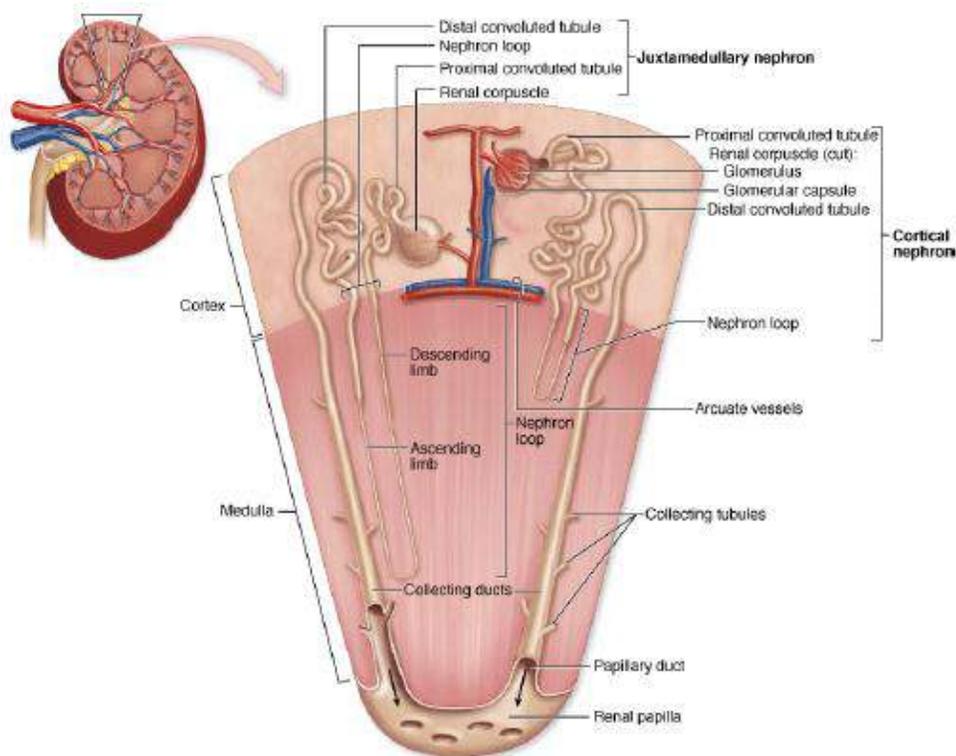
Menurut Price dan Wilson (2005:868) ginjal merupakan organ retroperitoneal yang berada di depan dua tulang costa terakhir dan tiga otot besar. Ketiga otot tersebut antara lain otot transversus abdominis, kuadratus lumborum, dan psoas mayor. Ginjal orang dewasa memiliki panjang sekitar 12-13 cm; lebar 6 cm; tebal 2,5 cm; dan berat 150 gram. Ginjal diliputi oleh suatu kapsula fibrosa tipis dan mengkilat yang berikatan longgar dengan jaringan di bawahnya dan dapat dilepaskan dengan mudah dari permukaan ginjal (Gambar 2.1).



Gambar 2.1 Anatomi ginjal (sumber: Mescher, 2012)

Potongan longitudinal ginjal memperlihatkan dua daerah yang berbeda, yaitu korteks dan medula. Korteks berada pada bagian luar sedangkan medula berada di dalamnya. Menurut Mescher (2012:416) ginjal tersusun atas ribuan unit fungsional ginjal terkecil yang disebut sebagai nefron. Tiap nefron berawal dari korteks, yaitu

mulai dari glomerulus kemudian memanjang menjadi tubulus kontortus proksimal kemudian lengkung Henle yang memanjang menuju ke medula dan kembali memanjang ke korteks. Setelah lengkung Henle terdapat tubulus kontortus distal dan kemudian tubulus kolektif. Hampir seluruh bagian dari nefron berada dalam korteks kecuali lengkung Henle pars medula (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Histologi ginjal (sumber: Mescher, 2012)

Menurut Mescher (2012:419) awal dari nefron adalah korpuskel renal. Korpuskel renal terdiri atas kutub vaskular, kutub tubulus, glomerulus dan kapsul Bowman. Kapsul Bowman memiliki dua lapisan yaitu lapisan visceral dan parietal. Lapisan visceral melekat pada kapiler glomerulus, terdiri atas podosit. Podosit ini memiliki pedikel yang berfungsi membentuk celah filtrasi. Lapisan parietal kapsul Bowman tersusun atas epitel pipih selapis, lamina basalis dan lapisan tipis serabut retikular. Antara lapisan parietal dan lapisan visceral terdapat ruang yang disebut

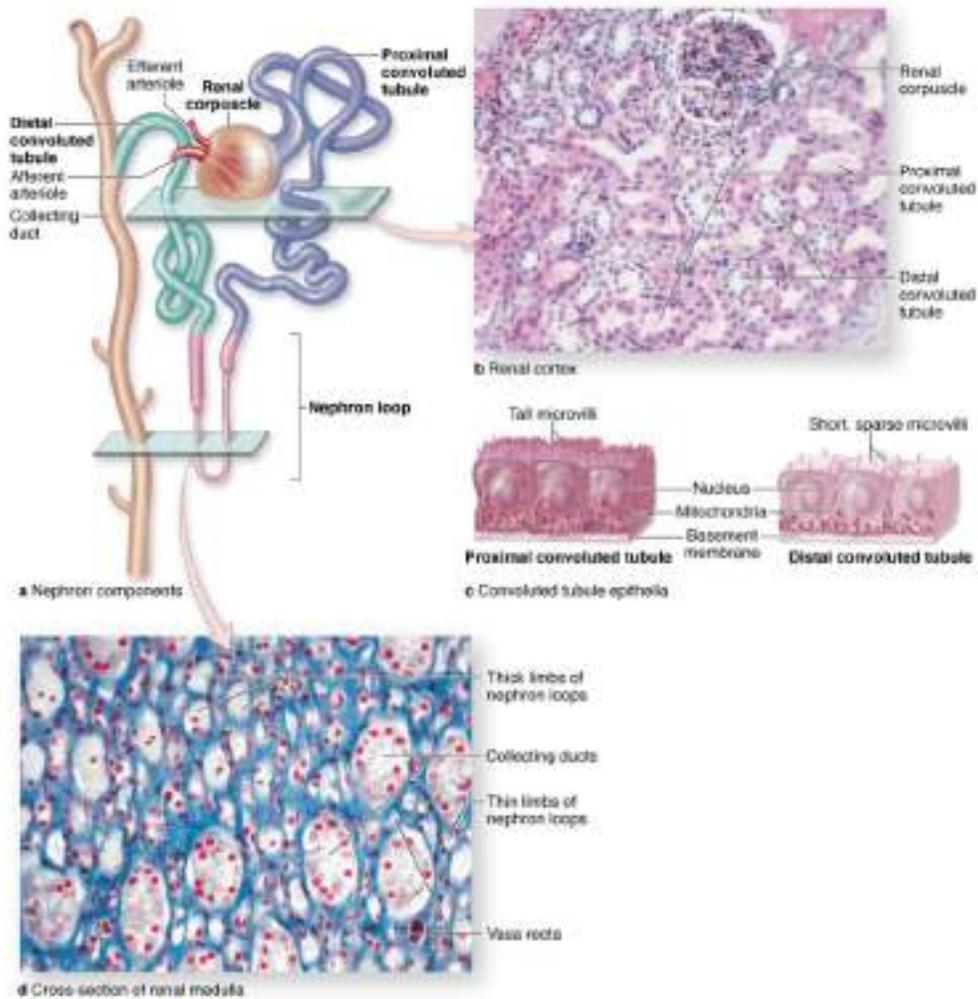
celah kapsular yang berfungsi menampung filtrat hasil filtrasi glomerulus. Kutub vaskular korpuskel renal merupakan tempat masuk arteriol aferen dan keluar arteriol eferen. Sedangkan kutub tubulus merupakan awal dari tubulus kontortus proksimal.

Menurut Mescher (2012:421) epitel pipih selapis dari kapsul Bowman parietal berlanjut dan berubah menjadi epitel tubulus kontortus proksimal selapis kubus. Filtrat mengalir di sepanjang dinding tubulus kontortus proksimal dan sebagian filtrat secara spontan diserap oleh kapiler peritubuler untuk dikembalikan lagi ke tubuh. Epitel tubulus kontortus proksimal memiliki mikrofili dan sedikit protein plasma, sehingga jika dilihat menggunakan mikroskop cahaya lumen tubulus ini tampak penuh. Sitoplasma epitel tubulus ini tampak asidofilik karena mengandung banyak mitokondria. Selain itu karena sel-sel tubulus ini besar, setiap potongan tubulus kontortus proksimal hanya memiliki sekitar 3-5 nukleus (Gambar 2.3).

Menurut Mescher (2012:424) tubulus kontortus proksimal berjalan lurus turun ke medula renal membentuk lengkung Henle. Lengkung Henle merupakan bentuk menyerupai huruf U dengan dua struktur utama yaitu Henle *ascending* (Henle *ascending* tipis dan tebal) dan Henle *descending* (tubulus proksimal tebal dan Henle *descending* tipis). Kedua struktur tersebut tersusun atas epitel selapis kubus dan semakin menuju ke arah medula epitel berubah menjadi selapis pipih (Gambar 2.3).

Menurut Mescher (2012:426) lengkung Henle *ascending* tebal berjalan lurus menuju korteks membentuk tubulus kontortus distal. Tubulus ini memiliki susunan epitel yang hampir sama dengan tubulus kontortus proksimal. Berbeda dengan tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal memiliki mikrofili yang pendek dan sedikit sehingga tampak lumen tubulus kontortus distal lebih kosong dibanding tubulus kontortus proksimal. Selain itu epitel di tubulus ini lebih kecil, sehingga jumlah inti sel di setiap potongan tubulus kontortus distal lebih banyak dibanding tubulus kontortus proksimal. Tubulus kontortus distal yang mendekati arteriol membentuk badan juxtaglomerular dengan dinding tubulus yang menebal, berbentuk silindris dan rapat yang disebut makula densa (Gambar 2.3).

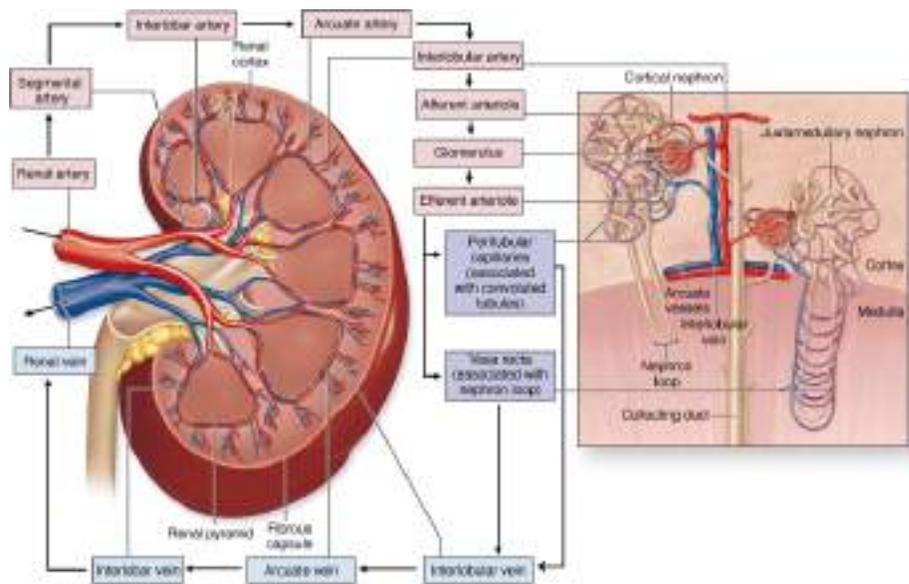
Menurut Mescher (2012:427) filtrat glomerulus melewati tubulus kontortus distal menuju ke tubulus pengumpul. Tubulus pengumpul ini tersusun atas epitel selapis kubus. Epitel pada tubulus pengumpul ini memiliki batas yang tegas antara satu sel dengan lainnya. Selain itu epitel tubulus ini memiliki lebih sedikit mikrovili dan organel (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Histologi ginjal (sumber: Mescher, 2012)

### 2.1.2 Suplai Pembuluh Darah Ginjal

Menurut Price dan Wilson (2005:869) ginjal mendapat suplai darah dari arteri renalis yang berasal dari aorta abdominalis kira-kira setinggi vertebra lumbalis II. Menurut Mescher (2012:417) arteri renalis akan bercabang menjadi arteri segmentalis di hilus kemudian di sinus renalis akan bercabang menjadi arteri interlobaris yang berjalan sepanjang piramid ginjal menuju ke perbatasan antara korteks dan medula. Arteri interlobularis akan bercabang menjadi arteri arkuata di daerah ini dan kemudian berjalan sepanjang dasar piramid ginjal. Arteri arkuata akan bercabang menjadi arteri interlobularis dan kemudian berjalan menuju korteks. Arteri interlobularis bercabang menjadi arteriol aferen yang menuju ke glomerulus. Darah dari glomerulus menuju ke arteriol eferen yang kemudian menuju ke kapiler peritubuler yang berfungsi dalam membawa zat-zat yang direabsorpsi serta memberikan nutrisi di sel-sel tubulus kontortus proksimal dan distal. Selain itu ada juga arteriol eferen yang menuju ke medula dan memberikan nutrisi ke medula kemudian kembali ke korteks dalam bentuk venula. Pembuluh darah medula kecil dan pleksus kapiler membentuk vasa rekta (Gambar 2.4).



Gambar 2.4 Skema aliran darah ginjal (sumber: Mescher, 2012)

### 2.1.3 Fisiologi Ginjal

Menurut Sherwood (2010:384) fungsi nefron berdasarkan bagian-bagiannya antara lain.

- a. Arteriol aferen berfungsi dalam membawa darah ke glomerulus.
- b. Glomerulus merupakan kumpulan arteri yang menyaring plasma ke komponen tubuler.
- c. Arteriol eferen membawa darah dari glomerulus ke kapiler peritubuler yang berfungsi dalam membawa zat-zat yang direabsorpsi serta memberikan nutrisi di sel-sel tubulus kontortus proksimal dan distal. Selain itu ada juga arteriol eferen yang menuju ke medula dan memberikan nutrisi ke medula kemudian kembali ke korteks dalam bentuk vena.
- d. Kapsul Bowman berfungsi dalam mengumpulkan filtrat hasil penyaringan plasma oleh glomerulus.
- e. Tubulus kontortus proksimal berperan dalam reabsorpsi aktif tanpa kontrol dan sekresi beberapa zat.
- f. Lengkung Henle berperan dalam mengatur konsentrasi urin yang dibentuk dengan bantuan ADH atau hormon anti-diuretik. Lengkung Henle *descending* tipis permeabel terhadap air tapi tidak terhadap NaCl, sedangkan lengkung Henle *ascending* tipis permeabel terhadap NaCl dan tidak terhadap air.
- g. Tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus berperan dalam mengatur reabsorpsi Na<sup>+</sup> dan H<sub>2</sub>O serta sekresi K<sup>+</sup> dan H<sup>+</sup>. Laju penyerapan Na<sup>+</sup> dan sekresi K<sup>+</sup> pada tubulus kontortus distal diatur oleh hormon aldosteron.
- h. Komponen juxtaglomerular menghasilkan senyawa yang mempengaruhi fungsi atau kerja dari ginjal. Makula densa berperan dalam autoregulasi aliran darah renal dan mengatur laju filtrasi glomerulus.

Normalnya sekitar 20% plasma yang memasuki glomerulus akan disaring. Proses ini disebut sebagai filtrasi glomerulus. Filtrat tersebut kemudian akan dikumpulkan oleh kapsul Bowman yang kemudian akan disalurkan ke tubulus kontortus proksimal.

Menurut Sherwood (2010:384) tubulus ginjal berfungsi untuk mereabsorpsi senyawa-senyawa yang penting bagi tubuh contohnya glukosa, asam amino,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , dan masih banyak yang lainnya. Sekitar 99,5%  $\text{Na}^+$  yang difiltrasi oleh glomerulus akan diserap kembali oleh tubulus ginjal. Sekitar 67%  $\text{Na}^+$  diserap kembali oleh tubulus kontortus proksimal, 25% diserap kembali oleh lengkung Henle dan 8% diserap kembali oleh tubulus kontortus distal beserta tubulus kolektivus. Reabsorpsi  $\text{Na}^+$  ini memiliki peran penting antara lain untuk reabsorpsi glukosa, asam amino,  $\text{H}_2\text{O}$   $\text{Cl}^-$  dan urea; mengatur konsentrasi urin; mengatur cairan ekstrasel; mengontrol tekanan darah; dan mengatur sekresi  $\text{K}^+$ .

## 2.2 Jejas

### 2.2.1 Pengertian dan Penyebab Jejas Sel

Menurut Kumar *et al.* (2007:4) sel selalu mempertahankan keadaan homeostasis. Ketika sel tersebut mendapatkan stres fisiologi atau rangsang patologis, sel akan beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan hidup. Respon fisiologis sel terhadap stres fisiologi atau rangsang patologis yang paling utama adalah atrofi, hipertrofi, hiperplasia dan metaplasia. Jika stres fisiologis atau rangsang patologis melebihi kemampuan adaptasi sel, sel akan mengalami jejas. Jika sel mengalami jejas dalam beberapa waktu dan dapat kembali normal seperti semula disebut jejas reversibel. Sedangkan jika sel mengalami jejas yang menetap disebut jejas irreversibel. Dari penjelasan tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa jejas merupakan keadaan yang dialami oleh suatu sel karena mendapat stres fisiologis atau rangsangan patologis yang melebihi kemampuannya dalam melakukan kompensasi atau adaptasi.

Menurut Kumar *et al.* (2007:4-6) jejas sel dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain.

#### a. Defisiensi oksigen

Hal ini terjadi karena defisiensi oksigen mengganggu respirasi aerobik sel.

b. Bahan kimia

Hampir semua bahan kimia dapat menyebabkan jejas pada sel. Bahan kimia dapat merusak keseimbangan lingkungan osmotik sehingga dapat menyebabkan kematian sel. Selain itu bahan kimia juga dapat menyebabkan kerusakan serius pada tingkat seluler dengan mengubah permeabilitas membran dan keutuhan enzim yang dapat memicu jejas bahkan kematian sel.

c. Agen infeksius.

d. Reaksi imunologi

Reaksi imunologi dapat menyebabkan jejas sel apabila responnya berlebihan, contoh reaksi anafilaktik, atau bila menyerang sel tubuh itu sendiri atau sering disebut autoimun.

e. Defek genetik.

f. Ketidakseimbangan nutrisi.

g. Agen fisik.

h. Penuaan.

Proses penuaan dapat menyebabkan penurunan kemampuan dalam melakukan perbaikan dan replikasi sel.

### 2.2.2 Mekanisme Jejas Sel

Menurut Kumar *et al.* (2007:6) mekanisme biokimiawi yang menghubungkan setiap cedera tertentu serta manifestasi seluler dan jaringan yang terjadi bersifat kompleks dan saling terjalin erat dengan jalur intrasel lainnya. Maka dari itu, perlu dipahami beberapa konsep umum mengenai jejas sel. Konsep umum tersebut antara lain.

a. Respon sel terhadap stres fisiologis atau proses patologis bergantung pada tipe, durasi dan keparahan.

b. Dampak stres fisiologis atau proses patologis terhadap sel bergantung pada tipe sel, status nutrisi atau hormonal, kemampuan adaptasi dan susunan genetik sel yang mengalami jejas.

- c. Terdapat empat sistem intraseluler yang paling mudah terkena dampak dari stres fisiologis atau proses patologis tersebut, antara lain keutuhan membran sel yang sangat berperan dalam homeostasis osmotik dan ionik seluler; pembentukan ATP yang mayoritas berasal dari respirasi aerobik; sintesis protein; dan keutuhan perlengkapan genetik.
- d. Fungsi sel hilang jauh sebelum terjadi kerusakan morfologi sel yang dapat diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Hingga saat ini mekanisme pasti mengenai patogenesis yang menyebabkan jejas masih belum diketahui. Namun beberapa prinsip biokimiawi dasar yang muncul pada penyebab cedera perlu diketahui, antara lain.

- a. Penurunan sintesis ATP, baik melalui fosforilasi oksidatif maupun glikolisis anaerobik, menyebabkan gangguan homeostasis intrasel.
- b. Penurunan suplai oksigen baik karena iskemia maupun hipoksia telah jelas mengganggu pembentukan ATP dan akhirnya menyebabkan jejas sel. Selain itu munculnya spesies oksigen reaktif juga dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan efek delesi lainnya pada struktur sel.
- c. Iskemia atau toksin menyebabkan deposit kalsium ekstrasel dan intrasel menuju ke sitosol. Hal ini menyebabkan aktivasi beberapa fosfolipase, protease, ATPase, dan endonuklease yang mampu menyebabkan jejas sampai kematian sel.
- d. Aktivasi fosfolipase, penurunan sintesis ATP atau toksin bakteri dapat menyebabkan defek permeabilitas pada membran sel. Defek ini dapat menimbulkan kerusakan gradien konsentrasi metabolit yang diperlukan untuk mempertahankan aktivitas metabolik normal.
- e. Kerusakan mitokondria, baik secara langsung maupun tidak langsung, merupakan target akhir dari sebagian besar tipe cedera.

Berdasarkan konsep-konsep umum di atas, tiga bentuk jejas yang sering terjadi antara lain iskemia dan hipoksik, jejas akibat radikal bebas, dan jejas akibat cedera kimiawi. Berikut ini penjelasan untuk masing-masing bentuk jejas yang telah disebut di atas.

### 1) Jejas akibat iskemik dan hipoksik

Jejas iskemik menurut Kumar *et al.* (2007:9) merupakan jejas yang timbul akibat berkurangnya aliran darah yang menuju ke suatu sel, jaringan atau organ. Berbeda dengan hipoksia yang hanya terjadi penurunan pasokan oksigen, iskemia terjadi penurunan pasokan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan oleh sel. Ketika pasokan oksigen ke sel berkurang, terjadi penurunan sintesis ATP yang nantinya akan berdampak pada banyak hal, antara lain.

- a. Gangguan aktivitas pompa natrium yang diaktivasi oleh ATP sehingga terjadi akumulasi natrium intrasel yang nantinya dapat menyebabkan pembengkakan seluler akut.
- b. Glikolisis anaerob yang menyebabkan akumulasi asam laktat dan fosfat anorganik sehingga dapat terjadi penurunan pH intrasel.

Penurunan kadar pH dan ATP menyebabkan ribosom lepas dari retikulum endoplasma kasar dan polisom untuk berdisosiasi menjadi monosom, sehingga terjadi penurunan sintesis protein. Jika hipoksia atau iskemia tidak dihilangkan, perburukan mitokondria dan peningkatan permeabilitas membran sel akan menyebabkan kerusakan morfologi.

### 2) Jejas akibat radikal bebas

Radikal bebas menurut Kumar *et al.* (2007:10) merupakan molekul kimia dengan satu elektron terluar yang tidak berpasangan sehingga dapat menyebabkan molekul tersebut tidak stabil dan mudah bereaksi dengan zat kimia organik maupun anorganik. Radikal bebas di dalam sel dapat menyerang dan mendegradasi asam nukleat serta berbagai molekul membran, mengaktivasi reaksi autokatalitik, dan mampu memperbanyak rantai kerusakan dengan cara mengubah molekul di sekitarnya menjadi radikal bebas.

### 3) Jejas akibat zat kimia

Menurut Kumar *et al.* (2007:11) zat kimia menyebabkan jejas sel dengan dua cara, yaitu.

- a. Zat kimia bekerja langsung dengan cara bergabung dengan komponen molekular penting atau organel seluler. Sehingga kerusakan sel terbesar terletak pada sel yang menggunakan, mengabsorpsi, mengekskresi, atau mengonsentrasi zat kimia tersebut.
- b. Zat kimia merusak sel secara tidak langsung. Hal ini terjadi karena zat kimiawi itu sendiri tidak aktif secara intrinsik, melainkan harus dikonversi terlebih dahulu menjadi metabolit toksik reaktif yang kemudian bekerja pada sel target.

### 2.2.3 Jejas Reversibel

Jejas reversibel merupakan jejas atau cedera yang terjadi pada sel, namun setelah penyebab jejas menghilang sel akan kembali normal. Menurut Kumar *et al.* (2012:26) perubahan ultrastruktur jejas sel reversibel meliputi perubahan membran plasma seperti bula, penumpulan atau distorsi mikrovili dan longgarnya ikatan antar sel; perubahan mitokondria seperti pembengkakan dan munculnya densitas amorf kaya fosfolipid; dilatasi retikulum endoplasma dengan kerusakan ribosom dan disosiasi polisom; dan perubahan nuklear dengan disagregasi unsur granular dan fibrilar. Sayangnya bentukan-bentukan seperti di atas sangat sulit diamati di bawah mikroskop cahaya. Dua pola perubahan morfologi jejas reversibel yang dapat diamati di bawah mikroskop cahaya antara lain pembengkakan sel dan degenerasi lemak.

Menurut Kumar *et al.* (2012:26) pembengkakan sel merupakan manifestasi yang pertama terjadi pada hampir semua bentuk jejas sel. Pembengkakan sel dapat menjadi perubahan morfologi yang sangat sulit diamati dengan mikroskop cahaya dan mungkin lebih tampak pada tingkat seluruh organ. Bila semua sel pada organ terkena, organ akan tampak pucat, terjadi peningkatan turgor dan penambahan berat badan. Sedangkan secara mikroskopis akan tampak vakuola jernih dan kecil di dalam sitoplasma yang menggambarkan segmen retikulum endoplasma yang mengalami distensi dan menekuk. Sedangkan degenerasi lemak terjadi pada jejas hipoksik dan berbagai bentuk jejas toksik atau metabolik, bermanifestasi dengan munculnya vakuola lipid dalam sitoplasma.

#### 2.2.4 Jejas Irreversibel

Jejas irreversibel menyebabkan kematian pada sel akibat rangsangan yang terus menerus dan sel tidak mampu kembali secara normal. Menurut Kumar *et al.* (2012:27) gambaran morfologi nekrosis merupakan hasil dua proses penting yang terjadi bersamaan yaitu digestik enzim sel dan denaturasi protein. Sel yang mati memperlihatkan peningkatan eosinofil dengan gambaran berwarna merah muda pada pulasan Hematoksilin dan Eosin. Sel dapat memiliki gambaran homogen yang lebih tampak seperti kaca dibanding sel yang masih hidup. Bila enzim telah mendegradasi organel, sitoplasma menjadi bervakuola. Perubahan nuklear memberikan satu dari tiga pola dan semuanya disebabkan oleh pemecahan tidak spesifik DNA. Perubahan nukleus tersebut dapat berupa pepadatan nukleus/piknotik, pembentukan fragmen nukleus/karioreksis dan lisis nukleus/kariolisis. Sampai saat ini sudah diketahui empat pola jejas irreversibel atau nekrosis yaitu nekrosis koagulatif, nekrosis likuefaktif, nekrosis kaseosa, dan nekrosis lemak.

Menurut Kumar *et al.* (2012:27) nekrosis koagulatif menunjukkan koagulasi sel namun struktur dasar sel masih tetap utuh. Hal ini terjadi karena asidosis menyebabkan denaturasi protein struktural dan enzim sehingga menghambat proteolisis seluler. Nekrosis likuefaktif khas untuk infeksi jamur atau bakteri fokal karena memberi rangsangan yang sangat kuat untuk akumulasi sel darah putih. Nekrosis kaseosa paling sering ditemukan pada fokus infeksi tuberkulosis. Bentuk nekrosis ini adalah putih seperti keju di daerah nekrotik sentral, fokus nekrotik tersusun atas debris granular amorf tanpa struktur terlingkupi dalam cincin inflamasi granulomatosa tersendiri, dan arsitektur jaringan seluruhnya tertutup. Nekrosis lemak menjelaskan area fokal destruksi lemak yang secara khas terjadi setelah cedera pankreatik, disebabkan oleh pelepasan patologi enzim pankreatik yang teraktivasi ke dalam parenkim yang berdekatan atau kavum peritoneum. Asam lemak yang dilepaskan bercampur dengan kalsium untuk menghasilkan area putih seperti kapur yang terlihat secara makroskopis.

## 2.3 Minuman Keras Oplosan

Menurut Peraturan Presiden Indonesia Nomor 73 Tahun 2013 tentang Pengendalian dan Pengawasan Minuman Beralkohol (2013:2) minuman beralkohol adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol ( $C_2H_5OH$ ) yang diproses dari bahan hasil pertanian yang mengandung karbohidrat dengan cara fermentasi dan destilasi atau fermentasi tanpa destilasi. Sedangkan minuman keras oplosan menurut Badan POM RI (2014:2) adalah minuman keras yang terdiri atas berbagai campuran diantaranya metanol, alkohol teknis (>55% etanol), obat-obatan, minuman bersoda, suplemen kesehatan, bahkan ada juga yang dicampur dengan bahan kimia. Namun secara garis besar kandungan dari miras oplosan adalah metanol dan etanol.

### 2.3.1 Etanol

Menurut Shakhashiri (2009) etanol atau etil alkohol merupakan larutan jernih, berbau khas, manis namun pada konsentrasi tertentu dapat menyebabkan iritasi kulit. Etanol memiliki titik leleh pada suhu  $-114, 1^{\circ}C$ ; titik didih  $78,5^{\circ}C$  dan massa jenis  $0,789 \text{ g/ml}$  pada suhu  $20^{\circ}C$ . Etanol dibentuk dari hasil fermentasi gula. Menurut *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (2007) etanol mengalami metabolisme dengan beberapa tahapan di hepar. Pertama etanol dimetabolisme menjadi asetaldehid dengan bantuan alkohol dehidrogenase. Kemudian asetaldehid diubah menjadi asetat dengan bantuan aldehyd dehidrogenase.

Menurut Gunasekara (2012) ketika etanol diminum, etanol akan cepat diserap oleh darah, 20% diserap di lambung dan 80% diserap di usus halus. Kemudian efek akan muncul dalam 5-10 menit setelah seseorang meminum etanol tersebut. Kadar etanol dalam darah mencapai puncak dalam 30-90 menit dan kemudian akan disebarkan ke seluruh tubuh. Sekitar 90% perombakan etanol menjadi air dan karbondioksida dilakukan di hati. Kemudian akan dikeluarkan melalui paru-paru, ginjal dan keringat.

Menurut Gunasekara (2012) etanol mempengaruhi hampir seluruh tubuh manusia, yaitu darah dan sistem imun; otot dan tulang; otak dan sistem saraf; payudara terutama wanita; mata; jantung dan pembuluh darah; usus halus; ginjal dan keseimbangan cairan; hati; paru-paru; kesehatan mental; mulut dan tenggorokan; pankreas dan metabolisme glukosa; sistem reproduksi; kulit dan lapisan lemak; lambung serta esofagus. Dampak akut dari konsumsi etanol pada ginjal adalah meningkatkan eliminasi cairan tubuh karena sifat alkohol bagi ginjal adalah sebagai diuretik. Jika hal ini berlangsung terus-menerus akan menyebabkan dehidrasi. Selain itu etanol juga dapat menyebabkan gangguan elektrolit tubuh seperti magnesium, kalsium, fosfat, natrium dan potasium. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pada irama jantung dan kejang. Sedangkan menurut Thiel *et al.* (1997) etanol dapat menyebabkan kerusakan pada epitel tubulus distal ginjal berupa dilatasi tubulus dan epitel tubulus menjadi lebih pipih. Selain itu juga terjadi pengelupasan sitoplasma dan organel-organel sel epitel yang menunjukkan adanya tanda-tanda tubulus nekrosis akut.

### 2.3.2 Metanol

Metanol menurut Pritchard (2007:2) adalah cairan jernih dan mudah terbakar. Metanol dapat dibentuk dengan mereaksikan hidrogen dengan karbon monoksida atau karbondioksida. Selain itu metanol juga dapat dibentuk dari proses destilasi kayu. Metanol merupakan pelarut yang baik sehingga sering digunakan dalam proses-proses industri seperti pelarut cat, vernis, tiner, dan pembersih mobil. Namun di Indonesia metanol tidak hanya digunakan untuk proses industri, namun juga digunakan sebagai bahan campuran minuman beralkohol. Menurut Badan POM RI (2014:1) metanol sering disalahgunakan sebagai bahan pembuat minuman keras. Metanol digunakan sebagai pengganti etanol karena selain murah, masyarakat juga mengira bahwa metanol dan etanol memiliki sifat dan fungsi yang sama sehingga orang yang sudah kecanduan minuman keras namun memiliki kondisi ekonomi lemah

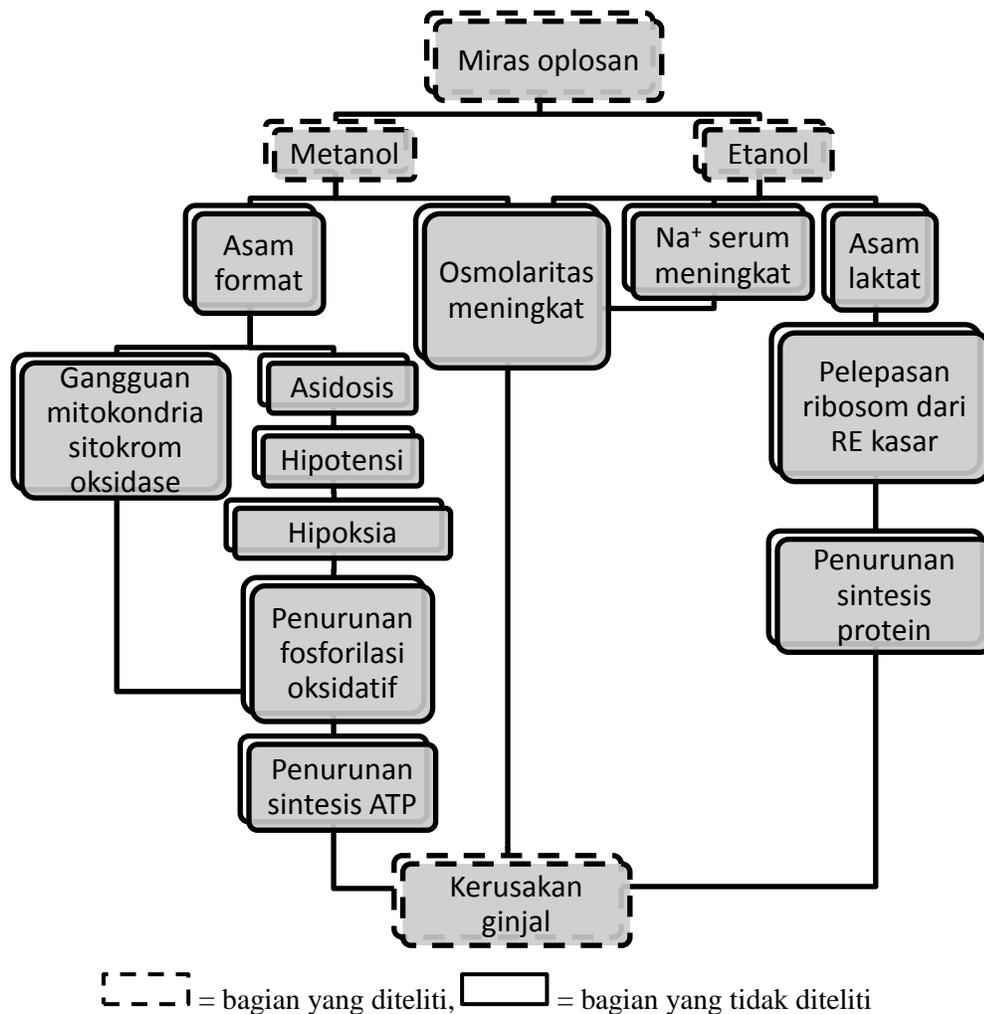
lebih cenderung membuat atau membeli minuman keras oplosan yang dicampur metanol.

Menurut Olson (2013:1584) beberapa waktu setelah seseorang meminum metanol, orang tersebut akan tampak mabuk, osmolaritas meningkat. Kemudian muncul asidosis metabolik yang menyebabkan takipnea, gangguan kesadaran, kejang dan gangguan penglihatan. Sedangkan menurut Verhelst *et al.* (2004) metanol dapat menyebabkan kerusakan ginjal akut berupa perubahan hidropik tubulus proksimal akibat hasil metabolik dari metanol. Selain itu tanda-tanda kerusakan ginjal yang lainnya akibat metanol adalah hemolisis dan mioglobinuria.

Menurut Skrzydlewska (2003) metanol yang masuk ke dalam tubuh dimetabolisme menjadi formaldehid kemudian menjadi asam format. Metabolisme tersebut mayoritas terjadi di hepar. Metabolisme metanol pada non-primata dioksidasi oleh sistem katalase-peroksidase, sedangkan pada primata metanol dioksidasi oleh alkohol dehidrogenase. Metabolisme tersebut menghasilkan formaldehid, kemudian dimetabolisme menjadi asam format oleh formaldehid dehidrogenase. Asam format pada primata harus diubah terlebih dahulu menjadi karbondioksida dan air oleh H<sub>4</sub>folat, 10-formil H<sub>4</sub>folat sintetase dan dehidrogenase. Sedangkan pada nonprimata perubahan asam format menjadi karbondioksida dan air terjadi secara lebih efisien.

Menurut Kraut dan Krutz (2008) metanol mampu bertahan di dalam tubuh manusia selama 14-30 jam. Namun apabila metanol dikonsumsi bersamaan dengan alkohol, metanol mampu bertahan di tubuh manusia selama 43-96 jam.

## 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kemungkinan penyebab kerusakan ginjal oleh miras oplosan

Miras oplosan memiliki kandungan utama berupa metanol dan etanol. Metanol dan etanol memiliki hasil metabolisme yang mampu merusak ginjal. Metanol merusak ginjal melalui pembentukan asam format dan peningkatan osmolaritas. Asam format menyebabkan gangguan mitokondria sitokrom oksidase yang berperan dalam pembentukan ATP, sehingga pembentukan ATP berkurang. Selain itu peningkatan kadar asam format dapat menyebabkan asidosis metabolik

yang menyebabkan gangguan kontraksi jantung sehingga dapat menyebabkan hipotensi. Hipotensi menyebabkan penurunan perfusi ke ginjal sehingga terjadi hipoksia jaringan. Hipoksia jaringan menyebabkan penurunan fosforilasi oksidatif yang berdampak pada penurunan sintesis ATP yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal.

Etanol dimetabolisme oleh tubuh membentuk asam laktat. Asam laktat mampu memperberat keadaan sel yang mengalami hipoksia. Hal ini terjadi karena asam laktat mampu memicu terjadinya pelepasan ribosom pada retikulum endoplasma kasar sehingga terjadi penurunan sintesis protein. Selain itu etanol juga dapat menyebabkan retensi  $\text{Na}^+$  yang menyebabkan peningkatan osmolaritas darah. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan ginjal.

## **2.5 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini antara lain.

1. Konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari menyebabkan perubahan makroskopis ginjal tikus Wistar jantan.
2. Konsumsi miras oplosan dalam jangka waktu 5, 11 dan 17 hari menyebabkan perubahan mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan.

## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Penelitian ini menggunakan *true experimental design* secara *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*.

### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di tiga tempat, antara lain UPT Pengujian Sertifikasi Mutu Barang Lembaga Tembakau Jember untuk mengetahui kadar etanol dan metanol dalam miras oplosan di Jember, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk pengamatan histopatologi ginjal serta Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember sebagai lokasi pemeliharaan sampel dan pengamatan berat ginjal. Waktu yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 40 hari, mulai bulan November – Desember 2015.

### **3.3 Penentuan Populasi dan Sampel**

Populasi yang digunakan untuk penelitian ini adalah tikus jantan galur *Wistar* dengan berat badan 100-200 gram dan berumur 2-3 bulan. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer  $(n-1)(t-1) \geq 15$  dengan n adalah jumlah pengulangan atau jumlah tikus tiap kelompok perlakuan dan t adalah jumlah perlakuan. Jumlah perlakuan dalam penelitian ini adalah 4, maka:

$$[(n - 1)(t - 1)] \geq 15$$

$$[(n - 1)(4 - 1)] \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 6$$

Sehingga jumlah minimal sampel yang digunakan adalah 6 ekor untuk masing-masing kelompok perlakuan.

Penelitian ini juga menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi agar sampel menjadi lebih homogen. Kriteria inklusi sampel penelitian ini antara lain tikus jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan, dan berat 100-200 gram. Kriteria eksklusi sampel penelitian ini adalah tikus yang sakit sebelum proses randomisasi dan tikus yang mati saat penelitian berlangsung.

### **3.4 Definisi Operasional**

Definisi operasional yang digunakan dalam penelitian ini antara lain.

- a. Miras oplosan merupakan minuman keras yang dibuat sendiri oleh peneliti sesuai dengan sampel miras oplosan hasil razia Polres Jember dengan kandungan etanol dan metanol sebesar 20% dan 4%.
- b. Perubahan makroskopis dalam penelitian ini adalah perubahan berat ginjal kanan tikus Wistar jantan. Berat ginjal kanan tikus diukur menggunakan neraca analisis dengan satuan gram. Berat normal ginjal kanan tikus Wistar menurut Onyeanusi *et al.* (2009) adalah  $\pm 0,44$ gram/100gram BB tikus.
- c. Pengamatan mikroskopik merupakan pengamatan histopatologi ginjal kanan tikus Wistar jantan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x, melalui pembentukan preparat organ ginjal dengan metode parafin dan pewarnaan H&E. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang dengan mengamati sel-sel tubulus. Parameter kerusakan ginjal yang digunakan untuk pengamatan kuantitatif ini adalah nekrosis sel. Nekrosis sel dapat ditandai dengan adanya perubahan warna sitoplasma menjadi lebih merah/gelap serta perubahan bentuk nukleus berupa piknotik/memadat dan menjadi lebih hitam, karioreksis/nukleus terbagi atas fragmen-fragmen atau kariolisis/lisis nukleus. Selain itu juga dilakukan pengamatan ginjal secara kualitatif untuk mendeskripsikan kerusakan ginjal.

### 3.5 Variabel Penelitian

Variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini antara lain.

Variabel bebas : jangka waktu pemberian miras oplosan.

Variabel kontrol : dosis miras oplosan, galur, berat, jenis kelamin, umur sampel, makanan dan minuman sampel.

Variabel terikat : berat ginjal dan jumlah sel tubulus yang nekrosis.

### 3.6 Data dan Sumber Data

Sumber data yang diperoleh dari penelitian ini termasuk ke dalam data primer. Data berasal dari pengamatan terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis ginjal kanan tikus Wistar jantan setelah pemberian miras oplosan selama 5, 11 dan 17 hari.

### 3.7 Teknik dan Alat Perolehan Data

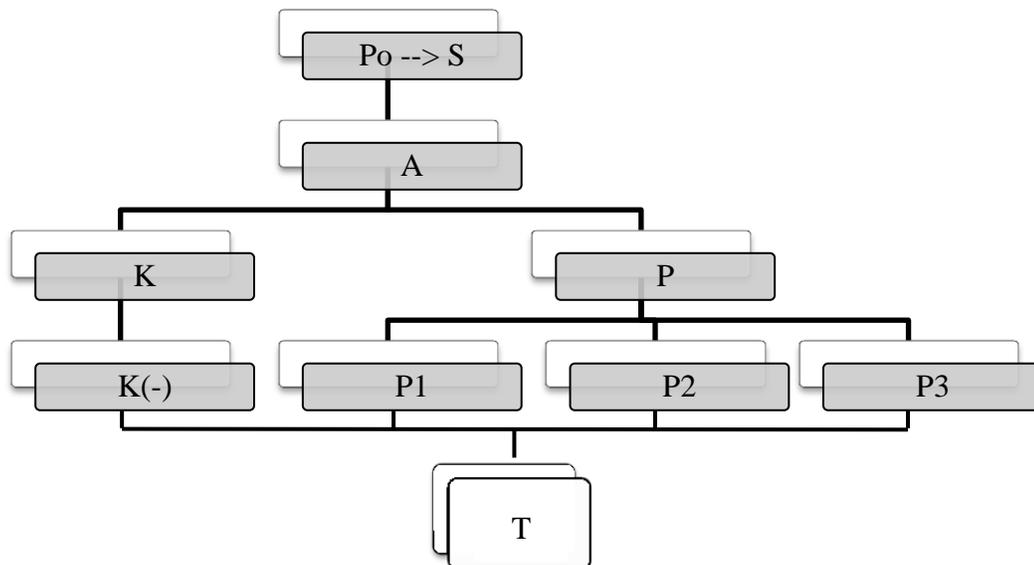
#### 3.7.1 Tahap Penentuan Dosis Miras Oplosan

Persiapan miras oplosan dimulai dari membeli miras oplosan yang paling sering dikonsumsi oleh masyarakat di toko. Selain itu miras oplosan juga didapat dari hasil razia di Polres Jember. Setelah itu, sampel miras oplosan diuji kadar etanol dan metanolnya menggunakan *gas chromatography – thermal conductivity detector* di UPT Pengujian Sertifikasi Mutu Barang Lembaga Tembakau Jember. Berdasarkan uji tersebut didapatkan nilai konsentrasi etanol dan metanol dalam minuman keras oplosan hasil razia secara berturut-turut sebesar 20% dan 4%, sedangkan konsentrasi etanol dan metanol minuman keras oplosan dari toko sebesar 23,6% dan 1,4%. Konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah konsentrasi etanol dan metanol dari minuman keras oplosan hasil razia Polres Jember. Maka dari itu, berdasarkan hasil tersebut didapatkan jumlah etanol, metanol dan aquades yang akan diberikan ke tikus adalah 1,296ml; 0,2592ml dan 1,4448ml dengan cara perhitungan terlampir.

### 3.7.2 Tahap Pembuatan Miras Oplosan

Minuman keras oplosan yang akan diberikan ke tikus percobaan merupakan minuman keras yang sudah dibuat sendiri oleh peneliti dengan kadar etanol dan metanol sesuai dengan yang telah ditentukan. Penelitian ini menggunakan minuman keras oplosan dengan jumlah 360 ml untuk diberikan kepada tikus percobaan selama 5, 11 dan 17 hari. Bahan yang diperlukan untuk membuat minuman keras oplosan tersebut antara lain etanol 155,52ml; metanol 31,1 ml dan aquades 173,38ml. Bahan-bahan tersebut kemudian dicampurkan dan disimpan ke dalam pendingin dengan suhu 4°C sampai siap digunakan untuk penelitian.

### 3.7.3 Tahap Perlakuan Sampel



Gambar 3.1 Diagram alur perlakuan sampel

Keterangan:

Po : populasi tikus.

S : sampel tikus dari populasi yang diambil secara random.

A : adaptasi tikus selama 7 hari

K(-) : kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan.

- P1 : kelompok perlakuan yang diberi minuman keras oplosan sebanyak 3ml per oral setiap 2 hari sekali selama 5 hari.
- P2 : kelompok perlakuan yang diberi minuman keras oplosan sebanyak 3ml per oral setiap 2 hari sekali selama 11 hari.
- P3 : kelompok perlakuan yang diberi minuman keras oplosan sebanyak 3ml per oral setiap 2 hari sekali selama 17 hari.
- T : terminasi sampel, P1 pada hari ke-5, P2 pada hari ke-11, P3 dan K(-) pada hari ke-17.

#### 3.7.4 Tahap Terminasi

Menurut *Institute for Animal Studies* (2014:4) ada banyak cara yang dapat dilakukan untuk melakukan terminasi pada tikus percobaan. Salah satunya adalah menggunakan obat anestesi dengan dikombinasi dengan dislokasi servikal. Obat anestesi yang digunakan pada penelitian ini adalah eter yang digunakan dengan cara inhalasi. Setelah diberikan obat anestesi, terminasi tikus dilanjutkan dengan cara dislokasi servikal.

#### 3.7.5 Tahap Pengukuran Berat Ginjal

Berat ginjal kanan diukur dengan menggunakan neraca analisis. Setelah tikus diterminasi, ginjal diambil dan kemudian langsung dimasukkan ke tabung yang berisi larutan formalin. Setelah itu ginjal beserta larutan formalin di dalam tabung dihitung beratnya. Kemudian berat total tersebut dikurangi dengan berat larutan formalin beserta tabung yang sebelumnya sudah diukur. Hal ini dilakukan untuk mencegah kerusakan struktur ginjal akibat terlalu lama berada di ruangan tanpa larutan formalin atau akibat jaringan menempel pada permukaan neraca analisis.

#### 3.7.6 Tahap Pembuatan Preparat

Ginjal kanan tikus Wistar jantan dimasukkan ke dalam larutan buffer formalin untuk diawetkan. Setelah itu dibersihkan dengan air selama kurang lebih 2 jam,

*processing* menggunakan larutan etanol (70 %, 80 %, 96 % dan absolut), kemudian dilakukan proses pembedahan dengan menggunakan xylol/xylene. Selanjutnya dilakukan pembedahan (*embedding*) dengan parafin cair. Langkah selanjutnya adalah pemotongan (*sectioning*) yaitu proses pemotongan blok preparat dengan menggunakan mikrotom. Jaringan yang terpotong dikembangkan di atas air dalam waterbath, kemudian ditangkap dengan gelas objek. Kemudian dikeringkan dalam suhu kamar dan preparat siap diwarnai dengan pewarnaan H&E.

Preparat yang ada di atas gelas objek kemudian direndam dalam xylol I 5 menit, dilanjutkan xylol II, dan III masing-masing 5 menit. Kemudian preparat direndam dalam alkohol 100% I dan II masing-masing 5 menit, selanjutnya ke dalam aquades dan kemudian direndam dalam Harris Hematoxylin selama 15 menit. Preparat kemudian dicelupkan ke dalam alkohol 1% sebanyak 7-10 celupan, direndam dalam aquades 15 menit, dan dalam eosin selama 2 menit. Selanjutnya preparat direndam dalam alkohol 96% I dan II masing-masing 3 menit, alkohol 100% I dan II masing-masing 3 menit, dan dalam xylol IV dan V masing-masing 5 menit. Preparat dikeringkan dan dilakukan *mounting* dengan menggunakan entelan.

### 3.7.7 Tahap Pengamatan

Pengamatan preparat ginjal dilakukan di lab Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan menggunakan mikroskop cahaya. Perbesaran yang digunakan untuk pengamatan adalah 400x. Pengamatan dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif. Menurut Amalina *et al.* (2013) pengamatan ginjal secara kuantitatif tertuju pada sel tubulus. Pengamatan tersebut dilakukan pada lima lapang pandang untuk setiap preparat ginjal, kemudian ditentukan rata-rata jumlah sel yang mengalami nekrosis tiap lapang pandang. Hasil pengamatan didokumentasikan dalam bentuk *soft file* foto yang tersusun rapi dalam folder.

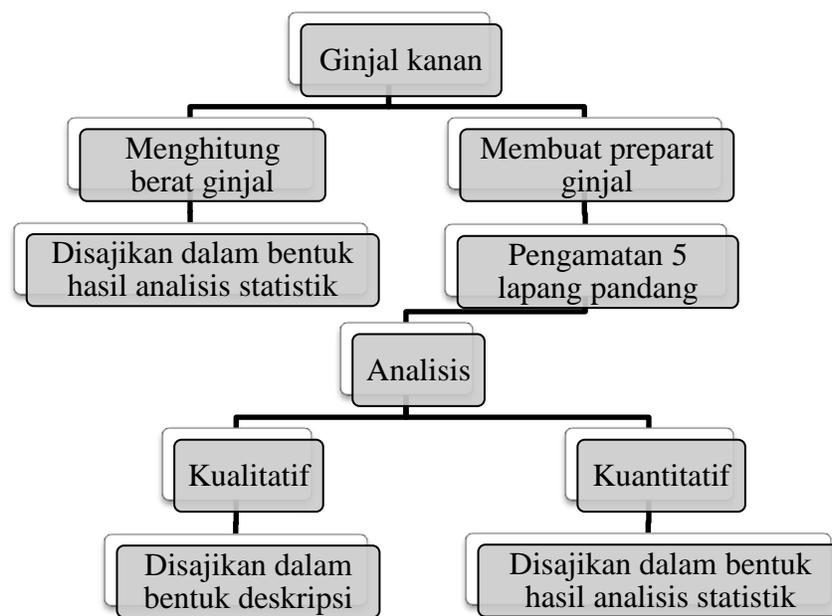
Pengamatan secara kualitatif dilakukan untuk mendeskripsikan kerusakan-kerusakan yang terjadi pada sel ginjal, sehingga pengamatan kualitatif ini tidak hanya

fokus pada sel tubulus (Gambar 3.2). Setelah peneliti selesai melakukan pengamatan, hasil pengamatan tersebut kemudian dikonfirmasi oleh ahli patologi anatomi.

### 3.8 Teknik Penyajian dan Analisis Data

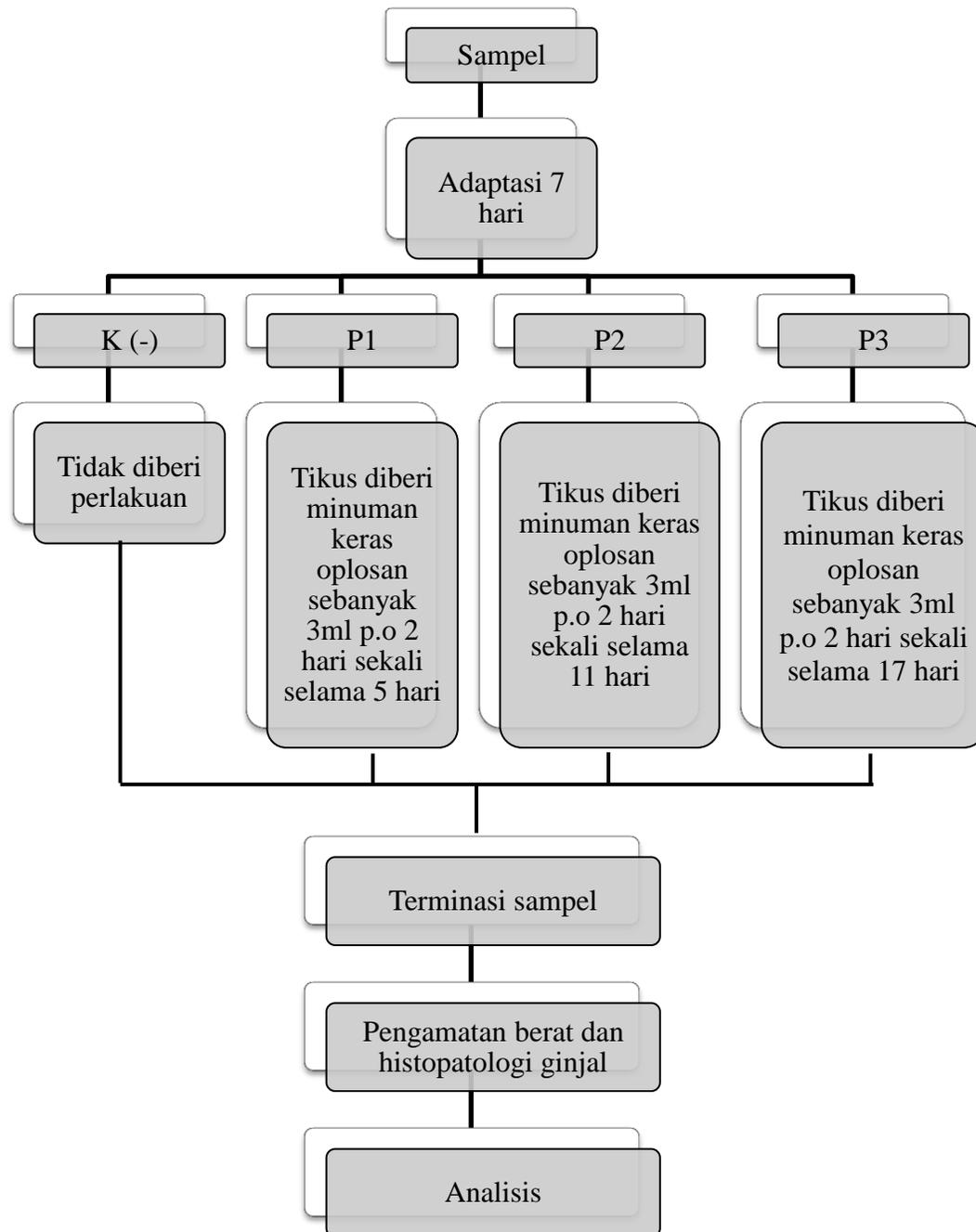
Data yang dianalisis berupa perubahan makroskopis/berat ginjal kanan tikus dan perubahan mikroskopis/jumlah sel nekrosis. Analisis statistik yang digunakan untuk kedua data tersebut adalah Kruskal-Wallis karena variasi kedua data tidak homogen. Kemudian analisis data jumlah sel nekrosis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Hasil pengamatan secara kualitatif disajikan dalam bentuk deskripsi. Pengamatan secara kualitatif meliputi semua jaringan ginjal dan tidak terfokus pada sel tubulus saja.



Gambar 3.2 Diagram tahap pembuatan preparat hingga penyajian data

### 3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.3 Diagram alur penelitian