



**PENGARUH LAMA PEMBERIAN METANOL 50% PER ORAL  
TERHADAP TINGKAT KERUSAKAN  
SEL GASTER TIKUS WISTAR**

*EFFECT OF DURATION OF GIVING METHANOL 50% PER ORAL TO GASTRIC  
CELL DAMAGE GRADES IN WISTAR RATS*

**ARTIKEL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**FADILLA PRAMUDYA PUTRI  
G2A006059**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

## **PENGARUH LAMA PEMBERIAN METANOL 50% PER ORAL TERHADAP TINGKAT KERUSAKAN SEL GASTER TIKUS WISTAR**

Fadilla Pramudya Putri<sup>1</sup>, Intarniati Nur Rohmah<sup>2</sup>

**Latar belakang:** Metanol adalah bentuk paling sederhana dari alkohol yang digunakan untuk pelarut industri tetapi sering disalahgunakan sebagai bahan pembuat minuman keras. Gaster merupakan tempat absorpsi utama metanol sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini sangat besar. Kasus keracunan metanol telah banyak dilaporkan tetapi penelitian mengenai efek metanol terhadap gaster belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian metanol 50% per oral terhadap tingkat kerusakan sel gaster tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only controlled group design*. Sampel berupa 20 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pemberian metanol 50% dilakukan secara per oral melalui sonde dengan dosis 6 ml/kg berat badan. K tidak diberikan metanol kemudian dilakukan dekapitasi. P1 diberi metanol selama 5 hari. P2 diberi metanol selama 10 hari. P3 diberi metanol selama 15 hari. Setelah pemberian metanol sesuai waktu yang telah ditentukan, tikus didekapitasi, diautopsi untuk pengambilan organ gaster, dan dibuat preparat histopatologis.

**Hasil:** Penelitian terhadap histopatologi gaster dianalisa menggunakan uji *Anova* didapatkan  $p=0,000$ . Dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P1 ( $p=0,001$ ), K-P2 ( $p=0,000$ ), K-P3 ( $p=0,000$ ), P1-P3 ( $p=0,000$ ), dan P2-P3 ( $p=0,000$ ).

**Simpulan:** Pemberian metanol 50% per oral pada tikus Wistar dengan lama pemberian 5, 10, dan 15 hari dapat meningkatkan tingkat kerusakan sel gaster secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Kata kunci:** metanol, gaster, tikus Wistar

<sup>1</sup>Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup>Staf pengajar Bagian Kedokteran Forensik FK Undip, Jl. Dr Sutomo No.18 Semarang

**EFFECT OF DURATION OF GIVING METHANOL 50% PER ORAL TO GASTRIC CELL DAMAGE  
GRADES IN WISTAR RATS**

**Background:** Methanol is the simplest form of alcohol which is used for industrial solvent but often misused as a liquor ingredient. Gastric is main place for methanol absorption, thus the chance of this organ getting damage is very high. A number of methanol toxicity have been reported but study about effect of methanol to gastric hasn't done yet. This study aims to determine the effect of duration of giving methanol 50% per oral to gastric cell damage grades in Wistar rat.

**Methods:** The experimental study was designed with post test only controlled group. Samples of 20 Wistar rats were divided into one control group and three treatment groups. Giving of methanol 50% was did through sonde at dose of 6 ml/kg body weight. K were not given methanol. P1 were given methanol for 5 days. P2 were given methanol for 10 days. P3 were given methanol for 15 days. After treatment with methanol according to the time that had been set, the rats were decapitated, did an autopsy, and made gastric preparations histopathologically.

**Results:** The study of gastric histopathology were analyzed using Anova test showed  $p=0.000$ . Followed by Post Hoc test results show that there are significant differences between K-P1 ( $p=0.001$ ), K-P2 ( $p=0.000$ ), K-P3 ( $p=0.000$ ), P1-P3 ( $p=0.000$ ), and P2-P3 ( $p=0.000$ ).

**Conclusion:** Giving methanol 50% per oral in 5, 10, and 15 days can significantly increase gastric cell damage grades in Wistar rat compared with the control group.

**Keywords:** methanol, gastric, Wistar rat

## PENDAHULUAN

Keracunan metanol atau sering disebut minuman oplosan semakin sering terjadi. Tercatat sudah 23 orang korban meninggal termasuk dua diantaranya warga negara asing sampai 1 Juni 2009.<sup>1</sup> Metanol adalah bahan kimia beracun yang biasa digunakan sebagai pelarut di industri tetapi sering disalahgunakan sebagai bahan pembuat minuman keras karena harganya relatif murah dan ketidaktahuan masyarakat awam akan bahaya yang dapat ditimbulkan.<sup>2,3</sup>

Metanol sendiri sebenarnya tidak berbahaya, yang berbahaya adalah metabolitnya yang dapat menyebabkan asidosis metabolik, kebutaan yang permanen serta kematian.<sup>2-4</sup> Keadaan hipoksia yang timbul berpengaruh pada semua organ termasuk gaster.<sup>1,2</sup> Penyerapan metanol adalah di sepanjang gastrointestinal terutama gaster. Metanol termasuk bahan kimia golongan alkohol primer.<sup>5,6</sup> Telah diketahui bahwa alkohol mempunyai efek lokal terhadap gaster. Semakin lama pemberian alkohol maka semakin banyak sel gaster yang mengalami kerusakan.<sup>7</sup>

Banyak penelitian mengenai efek metanol terhadap organ tubuh, akan tetapi penulis belum pernah menemukan penelitian mengenai efek metanol terhadap gaster secara mikroskopis pada tingkat hewan coba. Bertolak dari permasalahan tersebut maka peneliti bermaksud untuk melakukan analisis secara ilmiah tentang pengaruh lama pemberian metanol 50% terhadap tingkat kerusakan sel gaster tikus Wistar.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi bagi peneliti lain mengenai pengaruh lama pemberian metanol 50% per oral terhadap tingkat kerusakan sel gaster, memberikan bahan informasi kepada masyarakat luas tentang pengaruh lama pemberian metanol terhadap gaster, dan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dalam lingkup penyalahgunaan metanol.

Penelitian penulis berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan terletak dari segi sampel, variabel bebas, dan variabel tergantung. Belum terdapat penelitian mengenai pengaruh lama pemberian metanol terhadap gaster tikus Wistar secara histopatologis.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro, Laboratorium Histologi Universitas Diponegoro selama 4 minggu dengan lingkup Ilmu Kedokteran Forensik, Ilmu Patologi Anatomi, Ilmu Histologi, Ilmu Farmakologi. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design*.<sup>8</sup> Penilaian dilakukan hanya pada saat *post test*, dengan membandingkan hasil observasi antara kelompok kontrol dengan kelompok eksperimental.

Lama pemberian yang dimaksud adalah waktu pemberian metanol dengan cara sonde, dalam satu hari diberikan satu kali pemberian dalam waktu yang tidak ditentukan dan dalam sekali pemberian dilakukan sampai habis. Lama pemberian akan dilakukan selama 5, 10, dan 15 hari.

Tingkat kerusakan yang dimaksudkan adalah gambaran histopatologis gaster tikus Wistar yang dipulas dengan Hematoksin Eosin lalu diamati di bawah mikroskop, diperiksa integritas mukosa. Setiap tikus Wistar dibuat satu preparat jaringan gaster dan tiap preparat dibaca dalam lima lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 400x. Pembacaan preparat dari lima lapangan pandang dicari rerata skor untuk penilaian satu tikus dengan sistem skor berdasarkan modifikasi Barthel Manja.<sup>9</sup>

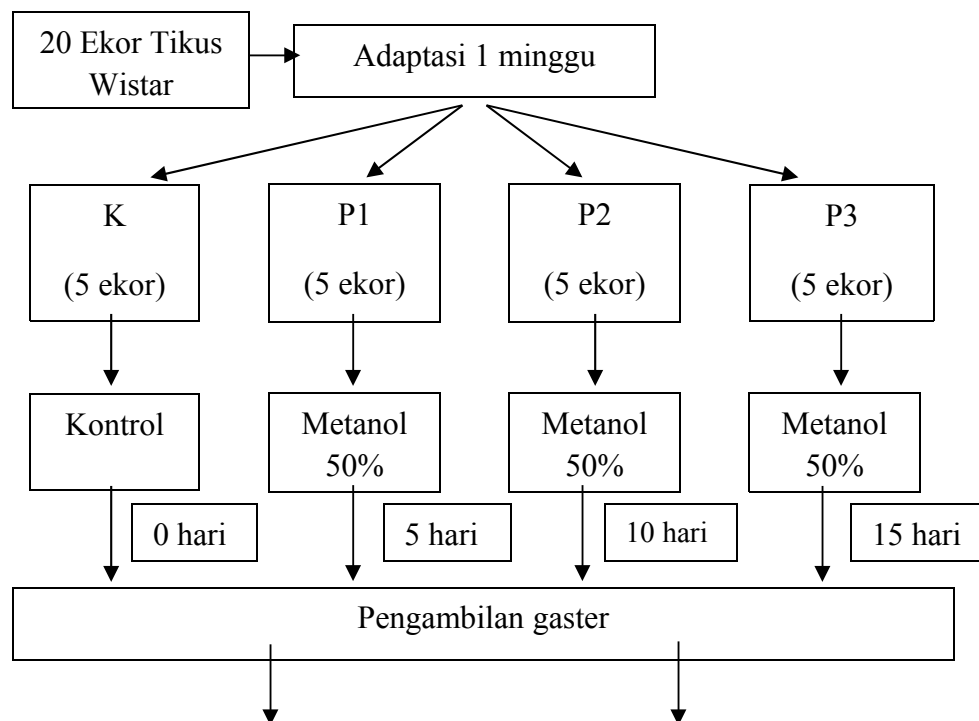
Tabel 1. Skor integritas epitel mukosa<sup>9</sup>

Skor	Integritas epitel mukosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel mukosa
2	Erosi permukaan epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel / lesi)
3	Ulserasi epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel / lesi)

Populasi yang diteliti adalah 20 ekor tikus Wistar jantan yang berusia antara 2-3 bulan dengan berat 150-250 gram, sehat, tingkah laku normal, tidak ada cacat anatomis, tidak sakit atau mati selama penelitian.

Tikus diaklimatisasi selama satu minggu dengan diberi pakan standar dan minum *ad libitum*, lalu dipilih secara *allocation random sampling* dan dibagi dalam 4 kelompok. Kelompok kontrol adalah 5 ekor tikus yang tidak diberi perlakuan apa-apa, kelompok perlakuan satu adalah 5 ekor tikus yang diberi metanol 50% per oral dengan dosis 6ml/kg berat badan selama 5 hari, kelompok perlakuan dua adalah 5 ekor tikus yang diberi metanol 50% per oral dosis 6 ml/kg berat badan selama 10 hari, dan kelompok perlakuan tiga adalah 5 ekor tikus yang diberi metanol 50% per oral dosis 6 ml/kg berat badan selama 15 hari. Setelah waktu yang ditentukan, tikus didekapitasi, dilakukan autopsi untuk pengambilan organ gaster, kemudian dibuat preparat histopatologis.

Data pemeriksaan ditulis dalam formulir untuk kemudian dianalisa. Untuk menghindari bias, analisa hasil akan dilakukan dengan menggunakan teknik *double blind* sehingga diharapkan akan diperoleh hasil pemeriksaan yang objektif.<sup>9</sup>



Melihat gambaran kerusakan sel epitel gaster

Data yang diperoleh diuji normalitas dengan *Saphiro Wilk*. Telah didapatkan distribusi data normal dan variasi data sama. Analisis dilanjutkan dengan uji parametrik *Anova* dan didapatkan hasil  $p < 0,05$ . Analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.<sup>10</sup>

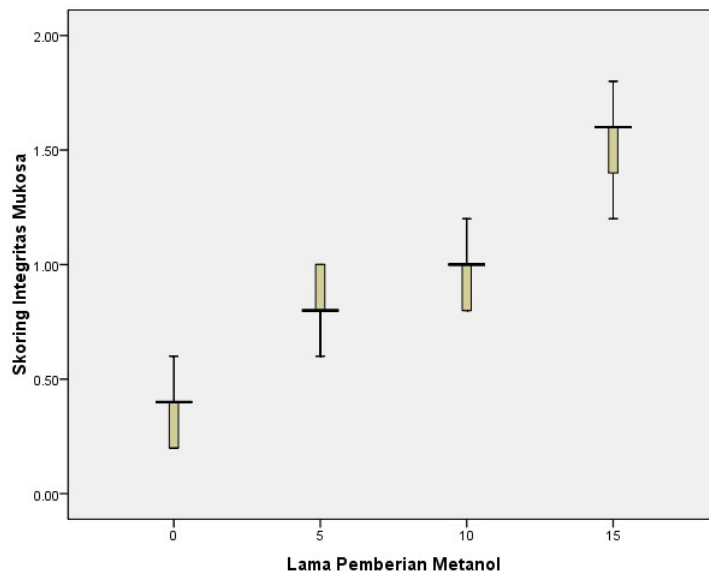
## HASIL

Pada awal penelitian, jumlah mencit adalah 20 ekor. Tidak ada tikus yang mati selama aklimatisasi. Selama berlangsungnya penelitian, pada kelompok P1, terdapat tiga ekor tikus yang dieksklusikan karena mati pada hari ketiga dan keempat percobaan. Tikus yang mati diganti dengan sampel cadangan sehingga jumlah tikus tetap memenuhi syarat yang ditetapkan. Terminasi mencit dan pengambilan organ gaster dilakukan pada hari ke-5, 10, dan 15 hari.

Data yang diperoleh dari hasil skoring gambaran histopatologi epitel mukosa gaster diolah dengan program komputer SPSS.

Tabel 2. Nilai *mean* dan standar deviasi skor integritas epitel mukosa gaster

Kelompok	N	Mean	Standar deviasi
K	5	0,36	0,16
P1	5	0,84	0,16
P2	5	0,96	0,16
P3	5	1,52	0,23



Gambar 1. Box plot skor integritas epitel mukosa gaster

Distribusi data diuji menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ) pada semua kelompok percobaan.

Varians data diuji dengan menggunakan *Test of Homogeneity of Variances* dan didapatkan varians data sama dengan  $p = 0,810$  ( $p > 0,05$ ). Data penelitian kemudian diuji secara analitis dengan uji *one way Anova* karena didapatkan distribusi data normal dan varians data yang sama. Pada uji *Anova* diperoleh nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada paling tidak 2 kelompok.

Analisis data diteruskan menggunakan uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

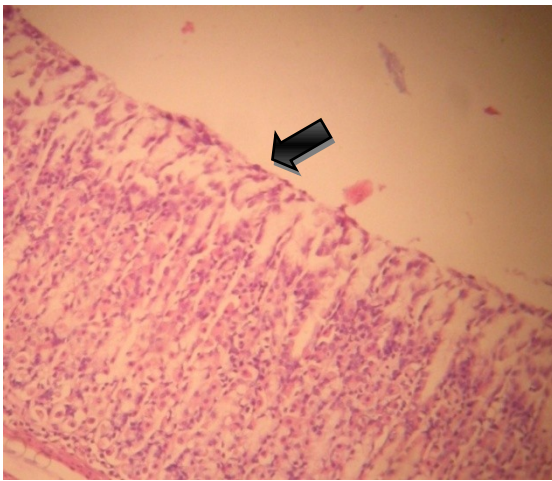
Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,001*	0,000*	0,000*
P1	0,001*	-	0,319	0,000*
P2	0,000*	0,319	-	0,000*
P3	0,000*	0,000*	0,000*	-

\*Hasil uji *Post Hoc* bermakna jika  $p < 0,05$

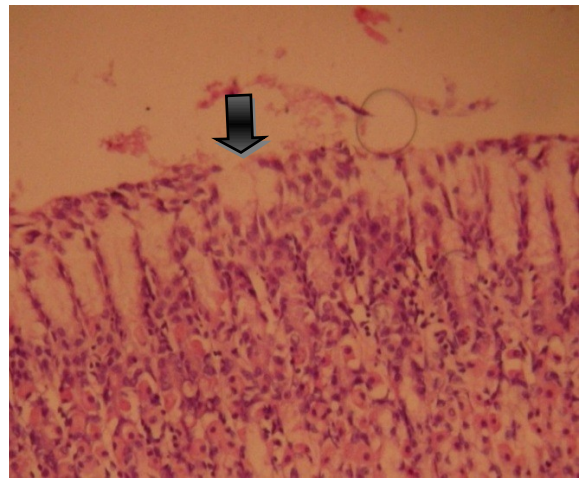


Dari uji *Post Hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ( $p=0,001$ ), kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,000$ ), kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,000$ ), perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ( $p=0,000$ ), dan perlakuan 2 dengan perlakuan 3 ( $p=0,000$ ).

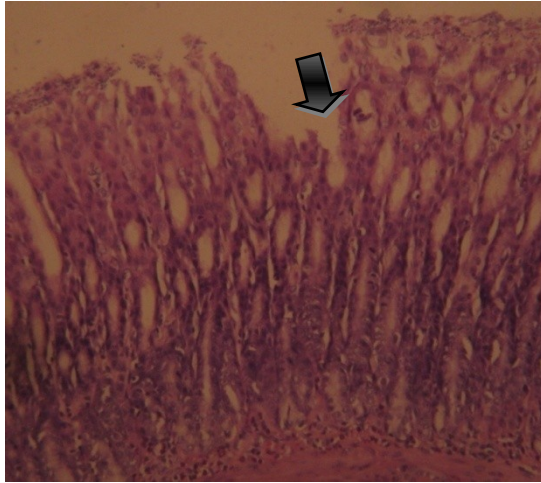
Gambaran histopatologi epitel mukosa gaster normal, adanya deskuamasi epitel, erosi, dan ulserasi diilustrasikan pada gambar 2 sampai gambar 5.



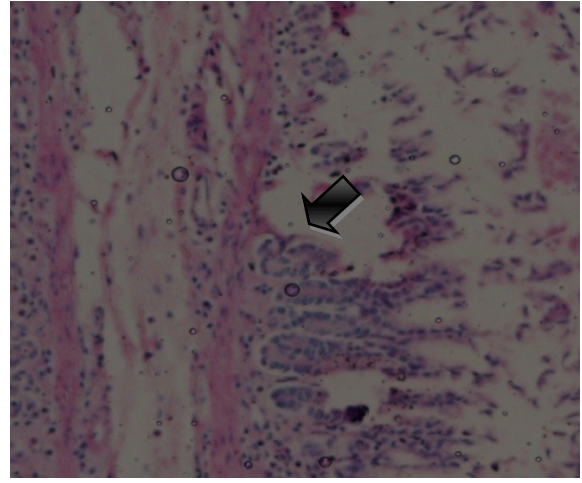
Gambar 2. Epitel mukosa gaster normal  
(100x)



Gambar 3. Deskuamasi epitel mukosa  
gaster (100x)



Gambar 4. Erosi epitel mukosa gaster  
(100x)



Gambar 5. Ulserasi epitel mukosa  
gaster (100x)

## **PEMBAHASAN**

Gaster merupakan tempat absorpsi utama metanol sehingga kemungkinan organ ini mengalami kerusakan sangat besar. Penelitian kali ini dilakukan berdasarkan pertimbangan bahwa metanol dapat merusak sel gaster, akan tetapi penulis belum pernah menemukan penelitian tentang efek metanol terhadap gaster secara mikroskopis pada tingkat hewan coba.

Metanol dapat menimbulkan kerusakan pada sel gaster disebabkan karena toksisitas sistemik dan lokal. Toksisitas sistemik dari metanol terutama disebabkan karena pembentukan asam format, formaldehida, dan radikal bebas pada metabolismenya.<sup>3,11</sup> Toksisitas lokal metanol terjadi karena penyerapan metanol terdapat di sepanjang gastrointestinal terutama gaster. Banyak bahan yang potensial toksik masuk ke dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal saat terjadi proses absorpsi.<sup>6-7</sup> Kerusakan pada traktus gastrointestinal terjadi bila ada gangguan keseimbangan antara faktor defensif yang menjaga keutuhan mukosa dan faktor agresif yang merusak pertahanan mukosa. Kerusakan dapat terjadi karena faktor agresif yang meningkat atau faktor defensif yang menurun. Metanol merupakan salah

satu golongan alkohol bisa menjadi faktor agresif sehingga menimbulkan efek samping hingga toksik.<sup>12</sup>

Gambaran histopatologi integritas epitel mukosa gaster menunjukkan adanya perbedaan efek terhadap integritas epitel seiring dengan meningkatnya lama pemberian metanol. Nilai rerata skor tingkat kerusakan sel gaster semakin meningkat sesuai dengan lama pemberian metanol. Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan terberat dengan rerata skor 1,52. Kelompok K memiliki tingkat kerusakan paling ringan dengan rerata skor 0,36. Telah didapat hasil penelitian yang sesuai dengan hipotesis penulis.

Pemberian metanol selama 5, 10, dan 15 hari menunjukkan perbedaan gambaran histopatologis epitel mukosa gaster yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penyebabnya kemungkinan karena metanol yang diabsorpsi di gaster melakukan kontak dengan membran sel epitel gaster ditambah reaksi saat terjadi proses difusi, menyebabkan gangguan integritas epitel mukosa gaster. Penelitian ini menunjukkan bahwa secara patologi organ, metanol memiliki risiko toksik terhadap gaster.

Metanol merupakan bahan kimia golongan alkohol. Gangguan integritas sel epitel gaster yang timbul karena konsumsi alkohol disebabkan karena alkohol dapat meningkatkan sekresi lambung, eksfoliasi sel epitel permukaan, perubahan permeabilitas sawar epitel dan kerusakan langsung epitel. Alkohol juga dapat mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam, mengurangi produksi buffer bikarbonat oleh sel epitel superfisial, dan mengurangi aliran darah.<sup>5,6,13</sup>

Kerusakan sel gaster juga diperberat dengan adanya toksisitas sistemik dari metanol. Asam format akan menyebabkan keadaan asidosis dan hipoksia berbagai organ. Formaldehida dapat merusak berbagai sel di dalam tubuh dan memicu pembentukan radikal oksigen. Radikal bebas juga bersifat sangat reaktif yang dapat

menyebabkan lipid peroksidasi dan kerusakan mitokondria, membran sel, dan organel-organel dalam membran sel.<sup>1-3,11</sup>

Hasil uji beda antara kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara kelompok P1 dengan kelompok P3 ( $p=0,000$ ) dan kelompok P2 dengan kelompok P3 ( $p=0,000$ ). Terdapat perubahan gambaran histopatologis epitel mukosa gaster yang tidak bermakna antara kelompok P1 dan kelompok P2 ( $p=0,319$ ) kemungkinan disebabkan karena adanya regenerasi sel epitel yang masih cepat pada kelompok P2. Sel epitel gaster merupakan sel labil yang mampu melakukan proliferasi baik dengan atau tanpa rangsangan.<sup>12</sup> Walaupun tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok P1 dan kelompok P2, terdapat kenaikan nilai *mean* antara kelompok tersebut. Nilai *mean* kelompok P1 yaitu 0,84 dan nilai *mean* kelompok P2 yaitu 0,96.

Penelitian ini mempunyai keterbatasan karena tidak mampu mengendalikan variabel tingkat regenerasi sel gaster tikus. Ini terjadi karena variabel terdapat pada kondisi internal tikus. Peneliti sudah berusaha memilih tikus dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga semua sampel dapat dianggap homogen.

Selama berlangsungnya penelitian, terdapat tiga ekor tikus yang mati pada kelompok P1 yang diperkirakan karena sakit selama perlakuan. Hal ini di luar perkiraan peneliti sebab pada pengamatan sebelum perlakuan, tikus terlihat dalam keadaan sehat. Tikus yang mati diganti dengan sampel cadangan sehingga jumlah tikus tetap memenuhi syarat yang ditetapkan dan tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Semakin lama pemberian metanol maka semakin tinggi tingkat kerusakan sel gaster. Pemberian metanol 50% peroral dengan dosis 6 ml/kg berat badan pada tikus Wistar dengan lama pemberian 5, 10, dan 15 hari dapat meningkatkan tingkat kerusakan sel gaster secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Lama pemberian metanol 15 hari mempunyai perbedaan secara bermakna dibandingkan dengan lama pemberian lima dan sepuluh hari. Lama pemberian metanol lima hari mempunyai perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan dengan lama pemberian

sepuluh hari. Rerata skor kerusakan sel gaster paling besar terdapat pada kelompok P3 yaitu dengan lama pemberian metanol 15 hari.

Perlu adanya penelitian lanjutan dengan durasi yang lebih lama dan dosis metanol yang lebih bervariasi. Ini sebaiknya dilakukan sebab penggunaan dosis metanol sebagai bahan minuman keras sangat bervariasi di masyarakat. Penelitian yang lebih lama dilakukan untuk melihat efek sub akut dan kronik dari konsumsi metanol.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Peneliti mengucapkan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Intarniati N. R, Sp. F, Dr. Kasno, Sp. PA, Prof. DR. Dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS, SP. GK, segenap staf bagian Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Undip, segenap staf laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Undip, dan segenap staf laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Korban miras metanol capai 21 orang [serial online]. 2009 [cited 2010 Jan 10]. Jan 9. Available from:  
<http://www.tempointeraktif.com/hg/nusa/2009/05/31/brk,20090531-179046,id.html>
2. Martindale. The extra pharmacopoeia. 30<sup>th</sup> ed. London : Roya Pharmaceutical; 1996.
3. Tintinalli J. Emergency medicine, a comprehensive study guide. 5<sup>th</sup> ed. 2000;13:1105-1108.
4. Verheist D, Moulin P, Haufroid V, Wittebole X, Jadoul M, Hantson P. Acute renal injury following methanol poisoning : analysis a case series. Int J Toxicol [serial on the Internet]. 2004 [cited 2010 Jan 14]. Available from:  
<http://www.ijt.sgepub.org>
5. Katzung, B. Farmakologi dasar dan klinik. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: EGC; 1997.
6. Kumar R. Buku ajar patologi. 7<sup>th</sup> ed. Jakarta: EGC; 2007.
7. Pan J, He S, Xu H, Zhan X, Yang X, Xiao H, et al. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury. World J Gastroenterol [serial on the Internet]. 2008 [cited 2010 Feb 1]; 14(38):5857-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC275189>
8. Sastroamoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 2<sup>nd</sup> ed. Jakarta: Sagung Seto; 2002.
9. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host [homepage on the Internet]. c2003 [updated 2003; cited 2010 Feb 2]. Available from : <http://www.iai.asm.org/cgi/content/full/71/52839>
10. Tjokonegara A, Sudarsono S. Metodologi penelitian bidang kedokteran. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1999; p. 155-62.

11. Hanzlik R, Fowler S, Eells J. Absorption and elimination of formate following oral administration of calcium formate in female human subject. Drug metabolism and disposition. USA : The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2005.
12. Underwood JCE. Patologi umum dan sistemik. Jakarta : EGC, 1999; p. 640.
13. Masters, SB. Alkohol. Farmakologi dasar dan klinik. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: EGC; 2002.