

**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT
METANOL 50 % PER ORAL TERHADAP TINGKAT
KERUSAKAN SEL HEPAR PADA TIKUS WISTAR**

*EFFECT OF GIVING METHANOL 50 % MULTISTEP DOSES
PER ORAL TO LIVER CELL DAMAGE GRADES IN
WISTAR RATS*

ARTIKEL

KARYA TULIS ILMIAH

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

PRABARANI DESPRINITA

G2A006136

***PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN***

UNIVERSITAS DIPONEGORO

TAHUN 2010

PENGARUH DOSIS BERTINGKAT METANOL 50% PER ORAL TERHADAP TINGKAT KERUSAKAN SEL HEPAR TIKUS WISTAR

Prabarani Desprinita¹⁾ Intarniati Nur Rohmah²⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Akhir-akhir ini banyak terdapat kasus kematian yang disebabkan oleh karena pemakaian minuman oplosan. Minuman oplosan adalah campuran alkohol antara etanol dan metanol. Metabolisme metanol terutama terjadi di hepar, sehingga kemungkinan terjadi kerusakan organ ini menjadi sangat besar. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dosis bertingkat metanol terhadap tingkat kerusakan sel hepar tikus wistar.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* yang menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi akuades. P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi metanol 2mL/KgBB, 4mL/KgBB, dan 6mL/KgBB. Pemberian metanol dilakukan per oral melalui sonde tiap hari dengan waktu yang tidak ditentukan selama 10 hari. Pada hari ke-10 dilakukan terminasi, hepar diambil untuk dibuat preparat mikroskopis dan diamati gambaran histopatologi hepar. Data didefinisikan dalam bentuk tabel, dilakukan uji Anova dan Post Hoc dengan program komputer.

Hasil : Skor yang dinilai meliputi sel normal, degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik dan nekrosis. Pada analisis deskriptif didapatkan mean semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Uji Anova dengan $\alpha=0,05$, Interval Kepercayaan 95% didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,001$). Dilanjutkan uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P2($p=0,041$), K-P3($p=0,000$), P1-P3($p=0,001$), P2-P3($p=0,036$).

Simpulan : Tingkat kerusakan sel hepar terhadap tikus wistar semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis metanol yang diberikan, dan terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kontrol bila diberikan sama atau lebih besar dari 4mL/KgBB.

Kata Kunci : metanol, histopatologi hepar.

¹⁾Mahasiswa program pendidikan S1 kedokteran Umum FK Undip

²⁾Staf pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Kehakiman FK Undip.

**EFFECT OF GIVING METHANOL 50 % MULTISTEP DOSES
PER ORAL TO LIVER CELL DAMAGE GRADES IN
WISTAR RATS**

ABSTRACT

Prabarani Desprinita*, dr. Intarniati N**

Background: Lately there are many cases of deaths caused by consuming of oplosan. Oplosan is often a mixture of ethanol and methanol. Methanol metabolism mainly occurs in the liver, so the possibility of damage to this organ becomes very large. The purpose of this study is to know the effect of giving methanol 50% multistep doses per oral to liver cell damage grades in Wistar rats.

Methods: This research was an experimental study using the post test only controlled group design. The samples were 20 rats, randomly divided into 4 groups. K was control group which was only given aquadest. P1, P2, and P3 were treatment groups which were given methanol 2 mg/kgBW, 4mg/kgBW, and 6mg/kgBW. The methanol was orally given with sonde every day. At 10th day, the rats were terminated, and histopathological of liver were observed.

Results: The score evaluated normal, parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Anova test showed significant difference ($p=0,001$). Continued with Post Hoc test that showed significant difference in K-P2($p=0,041$), K-P3($p=0,000$), P1-P3($p=0,001$), P2-P3(0,036).

Conclusion: The acute treatment of methanol affect the histopathological appearance of liver; but it showed the damage on liver histopathological when be given in doses 4mg/kgBW or more.

Keywords: methanol, liver histopathology

* Medical student of Diponegoro University Semarang

** Forensic teacher of Medical Faculty of Diponegoro University

PENDAHULUAN

Metanol adalah senyawa alkohol paling sederhana yang memiliki rumus kimia CH_3OH .¹ Metanol sangat berbahaya bagi tubuh sehingga seringkali diberi warna berbeda dengan alkohol lainnya.

Senyawa ini digunakan sebagai bahan antibeku, bahan pelarut, bahan bakar, denaturan untuk etanol, dan juga bisa digunakan sebagai bahan biodisel melalui proses transesterifikasi.²

Akhir-akhir ini terdapat banyak sekali penyimpangan tentang penggunaan metanol. Salah satunya adalah penyimpangan yang umumnya dilakukan oleh peminum alkohol yaitu metanol digunakan sebagai bahan untuk mencampur etanol (alkohol yang dapat dikonsumsi). Hal ini disebabkan karena metanol sangat menguntungkan khususnya bagi peminum alkohol dengan tingkat ekonomi menengah ke bawah karena memiliki harga yang jauh lebih murah dari etanol.

Minuman jenis ini disebut minuman oplosan. Peningkatan konsumsi metanol juga disebabkan karena kekurangtahuan masyarakat tentang bahaya mengkonsumsinya. Hal ini mungkin disebabkan karena kurangnya penelitian, khususnya di Indonesia, tentang bahaya metanol.

Sudah sangat banyak korban dari minuman oplosan ini. Terbukti dengan banyaknya kasus kematian karena minuman keras yang setelah diselidiki oleh polisi adalah akibat dari oplosan yang dikonsumsi.³

Sebagai contoh, diambil dari harian 'Bali Post', empat belas korban meninggal diduga karena mengonsumsi minuman oplosan.³ Hal serupa juga

terjadi di Semarang, Cilacap, dan hampir seluruh daerah pernah mengalami kasus tersebut.

Sebagian besar metanol dimetabolisme di hepar. Dalam proses pengeliminasian ini akan menghasilkan zat toksik yaitu asam format dan banyak terbentuk radikal bebas sebagai zat penyerta reaksi.⁴

Pada dasarnya asam formatlah yang menyebabkan kerusakan terbesar hepar. Namun, pada penelitian terbaru tidak hanya asam format, tetapi formaldehid dan radikal bebas yang terbentuk sebagai hasil antara dan hasil penyerta reaksi ini juga menyebabkan kerusakan pada sel hepar.⁴

Dari kenyataan diatas, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh metanol terhadap kerusakan hepar sehingga bisa menimbulkan kematian bagi peminumnya.

Metanol yang digunakan dalam penelitian adalah metanol 50% karena sifat metanol yang sangat iritatif. Bila digunakan metanol 100% dikhawatirkan metanol akan merusak lambung dahulu dan menyebabkan kematian tikus sebelum dapat dilihat pengaruhnya terhadap organ lain. Selain itu, ada pula penelitian yang menggunakan metanol 50%.⁵

Kecepatan timbulnya gejala-gejala atau kematian ditentukan oleh besarnya dosis metanol yang digunakan sebagai oplosan dan lamanya mengkonsumsi metanol.

Besarnya dosis dalam penelitian ini adalah 2 mL/KgBB, 4 mL/KgBB, dan 6 mL/KgBB karena pada penelitian terdahulu disimpulkan bahwa dosis 2 mL/KgBB sudah memberikan efek terhadap hepar dan bila dosis yang diberikan lebih dari 6 mL/KgBB akan menurunkan survival dari tikus.⁶

Penelitian ini tidak dapat menggunakan manusia sebagai sampel sehingga digunakan tikus *Wistar*. Tikus *Wistar* memiliki banyak kemiripan dengan manusia baik dari segi kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme dan biokimia sehingga diharapkan hasil penelitian ini dapat mewakili apa yang sebenarnya terjadi dalam tubuh manusia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* yang menggunakan binatang coba tikus *Wistar* sebagai obyek percobaan. Keluaran (*outcome*) yang dinilai adalah gambaran histopatologi sel hepar.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Besar sampel penelitian sesuai dengan kriteria WHO (1993) yaitu minimal menggunakan 5 ekor tikus tiap 1 kelompok perlakuan. Oleh karena terdapat 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, maka dibutuhkan 20 ekor tikus *Wistar*.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah tikus jenis *Wistar* jantan dengan berat badan antar 150-250 gram, umur dua sampai tiga bulan, tikus dalam keadaan sehat dan tidak ada kelainan anatomi yang tampak.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tikus *Wistar* yang mati sewaktu diadaptasi, tikus dalam keadaan sakit dan tikus memiliki kelainan anatomi yang tampak.

Hewan percobaan tikus *Wistar* sebanyak 20 ekor dilakukan adaptasi selama 7 hari di laboratorium dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum secukupnya. Pada hari ke sepuluh, masing-masing tikus ditimbang dan dilakukan pemeriksaan fisik. Kemudian membaginya menjadi 4 kelompok yang masing – masing terdiri dari 5 ekor tikus yang dipilih secara acak. Kemudian masing-masing diberi tanda dengan asam pikrat pada daerah yang berbeda yaitu kepala (K), punggung (Pu), perut (Pt), ekor (E) dan seekor tanpa tanda /polos (Po).

Empat kelompok tersebut adalah ; Kontrol (K1) tidak diberi metanol, hanya di berikan akuades, Perlakuan 1 (P1) diberi metanol dengan dosis 2 mL/KgBB, Perlakuan 2 (P2) diberi metanol dengan dosis 4 mL/KgBB, Perlakuan 3 (P3) diberi metanol dengan dosis 6 mL/KgBB.

Tikus diperlakukan seperti di atas selama sepuluh hari kemudian didekapitasi pada hari ke 10 dengan cara dislokasi serviks. Pengambilan organ dibuat dengan cara membuat irisan pada abdomen tikus kemudian diambil organ hepar. Hepar diambil lalu diletakkan di cawan petri berisi cairan pengawet

formalin 10% buffer dengan perbandingan jaringan dan formalin 1: 9. Kemudian dibuat preparat yang selanjutnya dibaca dg mikroskop.

Preparat histopatologi hepar diamati di bawah mikroskop cahaya dalam lima lapangan pandang yang berbeda, dengan perbesaran 400 kali. Setiap lapangan pandang dihitung 20 sel dan dinilai skor tiap sel. Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi hepar dari lima lapangan pandang dari masing-masing mencit dengan model *Skoring Histopathology Manja Roenigk*.

Tabel 1. Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hepar

Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Data yang diperoleh diolah dengan program computer. Uji yang dipakai adalah uji *One Way Anova* karena sebaran datanya normal dan varian homogen.

HAIL PENELITIAN

Selama penelitian, didapatkan sample sebanyak 20 ekor *tikus Wistar* jantan dan tidak ada sample yang dieksklusi ataupun *drop out*. Kemudian sample dibagi menjadi empat kelompok secara acak. Selama berlangsungnya penelitian, tidak terdapat satu ekor mencit pun yang mati sehingga terminasi seluruh mencit dan pengambilan organ hepar dilakukan pada hari ke-10 penelitian.

Hasil pengamatan mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1. Rerata nilai perubahan struktur histopatologi hepar tikus yang diperoleh dari pengamatan mikroskopik melalui lima lapang pandang yang berbeda terhadap seluruh kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rerata nilai skor perubahan gambaran histopatologi sel hepar

Kelompok Perlakuan	Mean	Standar Deviasi
Kontrol	1.9660	0.06250
P1	2.0880	0.23412
P2	2.7460	0.43054
P3	3.5500	0.05357

Rerata skor histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor histopatologi hepar didapatkan varians data tidak homogen, kemudian dilakukan pemilihan jenis transformasi dengan *slope* dan *power*. Pada pemilihan ini didapatkan kesimpulan tidak perlu ditransformasi. Sehingga dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,01$ yang berarti paling tidak terdapat perbedaan perubahan struktur histopatologi sel hepar secara bermakna pada dua kelompok. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok.

Degenerasi hidropik – P2

Normal - Kontrol

Degenerasi parenkimatosia –P1

Nekrosis – P3

Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus

Tabel 5. Nilai p pada uji *Post Hoc* antar kelompok

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,733	0,041*	0,000*
P1	0,733	-	0,080	0,001*
P2	0,041*	0,080	-	0,036*
P3	0,000*	0,001*	0,036*	-

*ada perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kontrol yang hanya diberi aquadest dengan P2 yang diberi metanol 50% sebesar 4 mL/KgBB, antara kontrol dengan P3 yang diberi dosis 6 mL/KgBB. Sedangkan antara kontrol dengan P1 yang diberi dosis 2 mL/KgBB serta P1 dengan P2 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Penelitian ini berangkat dari banyaknya kasus kematian karena minuman oplosan akhir-akhir ini. Telah diketahui bahwa campuran yang digunakan dalam oplosan sebagian besar adalah metanol yang metabolismenya terutama terjadi di hepar.¹⁾ Oleh karena itu penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui tingkat kerusakan sel hepar akibat konsumsi metanol.

Metanol dapat masuk kedalam tubuh peroral, inhalasi, ataupun perkutan. Setelah masuk ke dalam tubuh, metanol akan dimetabolisme terutama di hepar. Metanol dioksidasi sehingga bisa dikeluarkan oleh tubuh dalam bentuk CO₂ dan H₂O. Namun, proses ini menghasilkan metabolit-metabolit yang bisa menyebabkan kerusakan dan akhirnya kematian sel. Metabolit tersebut adalah formaldehid, asam format dan radikal bebas.

4

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *post test only control group designed* dengan tikus *Wistar* sebagai binatang coba. Tikus *Wistar* dikelompokkan menjadi 4 kelompok masing-masing lima ekor. Kelompok pertama digunakan sebagai kontrol, dengan tidak diberikan metanol, dan tiga kelompok lainnya diberi perlakuan, yaitu diberikan sonde metanol sebanyak

2mL/KgBB, 4mL/KgBB dan 6 mL/KgBB. Masing-masing kelompok diberi perlakuan selama 10 hari kemudian di terminasi.

Organ hepar diambil dan dibuat sediaan mikroskopis. Hasilnya dilihat dengan mikroskop Olympic dengan perbesaran empat ratus kali. Diamati perubahan sel dari normal menjadi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Hasil penelitian diolah dengan modifikasi skoring Manja Roenigk, Sel dihitung sejumlah seratus dalam lima lapangan pandang. Tiap sel dikalikan dengan skornya, kemudian dijumlahkan untuk dibagi dengan jumlah sel yang dibaca. Hasilnya diolah dengan program komputer menggunakan uji *One Way Anova*, bila bermakna dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui kemaknaannya.

Hasil penelitian didapatkan bahwa dengan semakin meningkatnya dosis yang diberikan, semakin besar pula tingkat kerusakan sel hepar tikus *Wistar*. Hal ini bisa diketahui dengan semakin meningkatnya mean dengan semakin besar dosis yang diberikan. *Normality test* menunjukkan bahwa sebaran data normal, tetapi uji varian memberikan hasil 0,014 yang berarti diperlukan uji transformasi untuk menjadikannya homogen. *Spread-versus-Level Plot* menunjukkan *Slope* sebesar 0,145 dan *Power Of Transformation* 0,855. Nilai ini paling mendekati nilai *Slope* 0 dan *Power* 1, yang menunjukkan tidak perlu dilakukan transformasi.

Uji Anova memberikan hasil 0,001 yang berarti minimal ada 2 perbedaan signifikan dalam penelitian. Kemudian dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui

perlakuan mana yang memiliki perbedaan signifikan. Pada hasil uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna pada P2 dan P3 dibandingkan dengan kontrol. Namun, tak didapati perbedaan yang bermakna pada P1 dibandingkan dengan kontrol dan P2 berbanding P1.

Penelitian ini memberikan hasil yang sesuai dengan hipotesis yang diajukan, bahwa semakin besar dosis yang diberikan akan semakin besar pula tingkat kerusakan sel hepar. Namun, ada kondisi yang kurang diharapkan oleh peneliti yaitu perbedaan yang tidak bermakna pada Kontrol dan P1 serta pada P2 dan P1.

Perbedaan yang tidak bermakna antara K dan P1 dimungkinkan karena dosis P1 adalah dosis yang masih dapat ditolerir oleh enzim-enzim antioksidan. Kapasitas enzim antioksidan diketahui memegang peranan penting dalam mekanisme pertahanan sel hepar terhadap metanol. Enzim-enzim antioksidan seperti catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), mencegah kerusakan sel dari stress oksidasi yang disebabkan oleh radikal bebas.⁷ Catalase merupakan enzim antioksidan utama yang akan mendetoksifikasi H_2O_2 sebagai radikal bebas yang terbentuk akibat metabolisme metanol.⁸

Telah dijelaskan dalam tinjauan pustaka bahwasanya peningkatan dari radikal bebas hanya bisa mengubah homeostasis sel bila fungsi antioksidan telah mengalami gangguan atau sistem ini sudah tidak cukup untuk menghancurkan efek dari overproduksi radikal bebas.⁸

Disini dapat dilihat sangatlah mungkin terdapat perbedaan yang tidak bermakna bila dosis yang diberikan masih dapat ditolerir oleh enzim-enzim tersebut, sehingga radikal bebas yang terbentuk dari metabolisme metanol dapat didetoksifikasi dan kerusakan sel dapat dihindari.

Dalam penelitian juga didapatkan pada sel hepar Kontrol terdapat degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik yang seharusnya sel hepar masih normal dan belum mengalami kerusakan. Hal ini mungkin dikarenakan sel hepar sudah mengalami kerusakan sebelum dilakukan penelitian.

Hal ini bisa terjadi juga karena faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stres tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus.

Pada penelitian peneliti dapat pula perbedaan gambaran histopatologi sel hepar walaupun tikus dipapar oleh metanol dengan dosis yang sama. Pada P2 misalnya, sebagian tikus mayoritas memiliki degenerasi parenkim dan sebagian lain mayoritas degenerasi hidropik.. Hal ini dimungkinkan oleh faktor genetik, yang mempengaruhi perbedaan tipe sel dan unsur biokimia dalam sel, sehingga mempengaruhi pula penerimaan terhadap metanol. Sebagai contoh, metabolisme metanol membutuhkan *alcohol dehidrogenase-sistem* yang sangat bergantung pada faktor genetik dan lingkungan. Peningkatan jumlah radikal bebas juga berbeda pada setiap individu. Hal ini dipengaruhi oleh keseimbangan oksidatif-

antioksidan pada sel tersebut. Fenomena ini menjelaskan walaupun individu meminum metanol dengan jumlah yang sama tapi hanya beberapa orang yang meninggal dunia.⁹

Hasil penelitian tidak bermakna juga terdapat pada kelompok P1 dan P2, tetapi P2 dan P3 berbeda bermakna. Hal ini dimungkinkan karena terdapat perbedaan proses eliminasi metabolit metanol pada range dosis P1 dan P2 serta P2 dan P3.

Telah dijelaskan pada tinjauan pustaka bahwa eliminasi metabolit metanol sangat tergantung pada dosis yang dikonsumsi. Dalam dosis kecil metanol akan dieliminasi melalui proses *first-order reaction kinetics* tetapi dalam dosis yang lebih besar akan dikeluarkan melalui proses *zero-order reaction kinetics*. Eliminasi melalui *zero-order reaction kinetics* akan menyebabkan penimbunan dari metabolit-metabolit metanol yang akan memberikan kerusakan yang jauh lebih besar. Disini bisa disimpulkan bahwa sebelum dosis 4 mg/KgBB sel hepar masih mengeliminasi metanol melalui proses *first-order reaction kinetics* sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Namun, bila dosis dinaikkan lebih dari 4mg/KgBB, metanol akan dieliminasi melalui proses *zero-order reaction kinetics* sehingga menghasilkan kerusakan yang jauh lebih besar.⁴

Penjelasan ini peneliti dapatkan dari artikel yang berisi kesimpulan dari berbagai penelitian tentang metanol, yang dibuat oleh *Department of Analytical Chemistry, Medical University of Bialystok, Poland*. Pada artikel ini dijelaskan mengenai metabolisme metanol dalam tubuh, kerusakan yang dihasilkan oleh

metabolit metanol dan sistem pertahanan sel untuk melindungi dirinya dari kerusakan akibat paparan metanol.⁴

Adapula penelitian serupa yang dilakukan oleh Elzbieta Skrzydlewska dan Ryszard Farbiszewski yang menggunakan 42 tikus laboratorium. Enam tikus digunakan sebagai kontrol yang hanya diberikan larutan salin, dan tiga puluh enam tikus sisanya diberi 3g/KgBB metanol 50% yang dilarutkan dalam larutan salin. Tikus perlakuan dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing berisi 6 tikus yang dibedakan waktu terminasinya dalam 6, 12 atau 24 jam dan 2, 5 atau 7 hari. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peroksidasi lipid yang terjadi dalam sel hepar setelah terpapar metanol. Hasilnya peningkatan malondialdehid (marker yang digunakan untuk mengetahui tingkat peroksidasi lipid) baru meningkat setelah terpapar selama 7 hari.¹⁰

Selain itu digunakan pula referensi dari penelitian lain yang menggunakan zat toksik selain metanol tetapi metabolit yang menyebabkan kerusakan sel sama dengan metanol yakni radikal bebas. Zat ini adalah hydrazine, yang merupakan bahan bakar pesawat terbang yang diduga menyebabkan kerusakan pada sel hepar. Binatang coba yang digunakan adalah tikus yang sel heparnya diambil kemudian direndam dalam larutan hydrazine dengan *range* konsentrasi sebesar 1-150 mM selama 1, 2, 4, 6, 12 dan 24 jam. Hasilnya pada jam 1 dan 2 tidak terdapat hasil *cytotoxicity*, tetapi pada jam berikutnya sudah memberikan hasil *cytotoxicity* yang signifikan dibandingkan dengan kontrol.⁸

Kekurangan dari penelitian ini adalah tidak dilakukan tes fungsi hepar sebelum dilakukan penelitian dan tidak dilakukan pengendalian terhadap stress tikus sehingga diperlukan penelitian serupa perlu diadakan dengan menutup kekurangan yang ada sehingga bisa didapatkan hasil dengan keakuratan lebih tinggi.

SIMPULAN DAN SARAN

Dari keseluruhan penjelasan yang telah diuraikan diatas dapat diambil kesimpulan bahwa hipotesis diterima, semakin meningkat dosis yang diberikan akan semakin besar pula tingkat kerusakan sel hepar yang dihasilkan. Hal ini dapat dibuktikan dengan mean yang semakin meningkat dari kontrol, P1, P2 dan P3. Bila perlakuan dibandingkan dengan kontrol, perbedaan yang bermakna baru bisa dilihat pada dosis P2 atau lebih. Bila dibandingkan antar perlakuan maka hasilnya adalah bermakna kecuali pada dosis P1 dan P2.

Saran untuk penelitian ini adalah perlunya dilakukan tes faal hepar sebelum dilakukan percobaan dan perlu adanya pengendalian terhadap stres tikus dengan pemberian pakan dan kandang yang sesuai standar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr.Intarniati Nur Rochmah selaku dosen pembimbing dan konsultan metodologi penelitian, dr. Kasno,Sp.PA dan dr. Noor Yazid,Sp.PA selaku konsultan pembacaan preparat , Ayahanda Unggun Prasastio, Ibunda Murniyah, dan adik-adik atas doa dan dukungannya;

staf dan karyawan bagian Forensik dan bagian Patologi Anatomi serta semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Methanol. Wikipedia [online] 2009 August 22 [cited on 2010 Jan 2].
Available from : <http://en.wikipedia.org/wiki/methanol>
2. Marrubini MB, A Brucato. Methanol. Geneva :IPCS; 2002
3. Empat Belas Warga Semarang Tewas Setelah Menenggak Minuman. Surya.
14 Oktober 2009; 1.
4. Skrzydlewska Elzbieta. Toxicological and Metabolic Consequences of
Methanol Poisoning. 2003. 11:277-293
5. Effect methanol intoxication on specific immune function of albino rats.
PubMed. [serial online].2006.
6. Kostic MA, Dart RC. Rethinking the toxic methanol level. Journal of
Toxicology. 2003. 41(6);793-800.
7. Robbins, Kumar. Buku ajar patologi II. Ed 4. Jakarta:EGC. 1995. 299-332.
8. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Overview on the
mechanisms of drug-induced liver cell death. Annals of Hepatology
[serial on the internet]. 2002 [cited 2010 Jul 1]; 1(4).
Available from: <http://www.annalsofhepatology.com/PDF/vol1n4/HP024-02.pdf>
9. Ismail AN, Okasha SH, Dhawan A, Abdel Rahman AO, Shaker OG, Sadik

NA. Antioxidant enzyme activities in hepatic tissue from children with chronic cholestatic liver disease. *Pubmed* [serial on the internet]. 2010 [cited 2010 Jul 1]; 16(2). Available from:

[http://www.saudijgastro.com/article.asp?issn=1319-](http://www.saudijgastro.com/article.asp?issn=1319-3767;year=2010;volume=16;issue=2;spage=90;epage=94;aulast=Ismail)

[3767;year=2010;volume=16;issue=2;spage=90;epage=94;aulast=Ismail](http://www.saudijgastro.com/article.asp?issn=1319-3767;year=2010;volume=16;issue=2;spage=90;epage=94;aulast=Ismail)

10. Hussain SM, Frazier JM. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes. *Toxicological Science* [serial online]. 2002 [cited 2010 Jul 1]; 69:424-432. Available from:
<http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/69/2/424>
11. Manja Roenigk. Histological Patterns in Drug Induced Liver Disease. *Journal of Clinical Pathology* [serial online]. 2009. [cited 2010 Feb 1]; 62:481-492.
12. Drake LR, Vogl Wayne, et al. *Gray's Anatomy for Students*. Jakarta :EGC. 2005
13. Putz R, Pabst R. *Atlas Anatomi Manusia Sobotta*. Jilid 2. Ed21. Jakarta :EGC. 2000. 142–144.
14. Fawcett, Don W. *Buku ajar histologi*. 12th ed. Jakarta: EGC; 2002. 583-97.
15. Underwood, JCE. *Patologi umum dan sistemik vol 2*. 2nd ed. Jakarta: EGC; 1999. 470-1, 483.
16. Guyton AC, Hall JE. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC; 1997.
17. Soejoto, Soetedjo, Sultana M, dkk. *Lecture Note Histologi II*. Semarang: Bagian

Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2004: 41-49.

18. Fessenden JR, Fessenden JS. Kimia organik. Jakarta:Erlangga.1997.

19. Methanol. [online] [cited on 2010 Jan 17]. Available from:

http://www.questia.com/googleScholar.qst;jsessionid=Lm1Rw52QWnyGGb_Xgdb1bcs2z1qQ0p6lKcppFg09bbzGSnSLJcfzN!314535741!2038965103?docId=5007699569

20. Rao GA, Larkin EC. Nutritional factors required for alcoholic liver disease in Rats.The Journal of Nutrition [serial online]. 1997 [cited 2010 Feb 1]; 127:896S-898S.

Available from :<http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/127/5/896S>

21. Kasno, Prasetyo A. Patologi hati dan saluran empedu ekstra hepatic. Semarang:Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2008. 17 – 21.

