



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

*EFFECT DURATION OF GIVING METHANOL 50 %  
PER ORAL TO THE DEGRADATION LEVEL OF LIVER CELL  
IN WISTAR RATS*

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

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

**RETNO ASTI HAPSARI  
G2A006153**

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

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

Retno Asti Hapsari<sup>1</sup>, Intarniati Nur Rohmah<sup>2</sup>  
**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Metanol adalah senyawa kimia yang sangat beracun dan sering disalahgunakan untuk membuat minuman oplosan. Beberapa orang menunjukkan lama kematian berbeda setelah mengkonsumsi dengan dosis yang sama. Banyak kasus kematian dilaporkan, namun demikian belum pernah dilakukan penelitian mengenai keracunan metanol di Indonesia. Hepar merupakan tempat utama metabolisme metanol sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini sangat besar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian metanol 50% per oral terhadap tingkat kerusakan sel hepar tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel berupa 20 ekor tikus Wistar jantan 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 50% dosis 6 ml/kgBB selama 5, 10, dan 15 hari. Pemberian metanol dilakukan per oral melalui sonde pada hari ke-1. Pada hari ke-5, 10, dan 15 dilakukan terminasi sesuai kelompok perlakuan. Hepar diambil dan diamati gambaran histopatologinya.

**Hasil:** Rerata skor tingkat kerusakan sel hepar tertinggi pada kelompok P3, yaitu sebesar 3,02. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Uji *Anova* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Dilanjutkan uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ( $p=0,019$ ), K-P2 ( $p=0,000$ ), K-P3 ( $p=0,000$ ), P1-P2 ( $p=0,000$ ), P1-P3 ( $p=0,000$ ), dan P2-P3 ( $p=0,011$ ).

**Simpulan:** Pemberian metanol 50% per oral pada tikus Wistar selama 5, 10, dan 15 hari menyebabkan terjadinya kerusakan sel hepar berupa degenerasi parenkimatos, degenarasi hidropik, dan nekrosis.

**Kata Kunci:** metanol, kerusakan sel hepar

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**EFFECT DURATION OF GIVING METHANOL 50%  
PER ORAL TO THE DEGRADATION LEVEL OF LIVER CELL  
IN WISTAR RATS**

**ABSTRACT**

**Background:** Methanol is very poisonous chemical substance and often malused for make oplosan. Some peoples show duration of death difference after consum in same doses. Many cases is reported, but study about methanol toxicity hasn't done yet in Indonesia. Liver is main place for methanol metabolism, thus the chance of this organ getting damage is very high. This study is aimed to know the effect duration of giving methanol 50% per oral to the degradation level of liver cell in Wistar rats.

**Method:** This experimental study used post test only controlled group design, with 20 Wistar male 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 50% 6 ml/kgBW during 5, 10, and 15 days. Methanol was orally given with sonde on the first day. At 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, and 15<sup>th</sup> day, the rats were terminated in accordance with treatment groups, and the liver was observed histopathologically.

**Result:** The highest degradation level score of liver cell was in P3 group, which had mean value 3,02. The score evaluated parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The ANOVA test showed significant difference ( $p=0,000$ ). Continued with Post Hoc test that showed significant difference in K-P1 ( $0,019$ ), K-P2 ( $p=0,000$ ), K-P3 ( $p=0,000$ ), P1-P2 ( $p=0,000$ ), P1-P3 ( $p=0,000$ ), and P2-P3 ( $p=0,011$ ).

**Conclusion:** Giving methanol 50% orally to Wistar rats during 5, 10, and 15 days cause damage to liver cell as parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis.

**Keywords:** methanol, liver cell degradation

## PENDAHULUAN

Metanol adalah senyawa kimia yang sangat beracun dan merupakan bentuk paling sederhana dari alkohol. Laporan kasus oleh C. Cursiefen dan A. Bergua di Jerman menyebutkan bahwa keracunan metanol dapat menyebabkan gangguan penglihatan berat dan kematian, sedangkan dalam jumlah kecil menyebabkan kerusakan sistem saraf pusat.<sup>1,2</sup>

Ahkir-akhir ini metanol sering disalahgunakan sebagai bahan pembuat minuman keras. Salah satu kasus keracunan metanol terjadi di Denpasar pada bulan Mei 2009, yaitu 12 orang tewas setelah minum alkohol dan minuman tersebut adalah oplosan.<sup>3</sup> Metanol digunakan sebagai bahan campuran karena harganya relatif murah sehingga orang yang kurang memiliki dana untuk membeli minuman keras yang legal cenderung membuat atau membeli minuman keras oplosan yang dicampur dengan metanol.<sup>1</sup>

Metanol diabsorpsi di usus kemudian mengalami metabolisme di hepar. Hepar merupakan organ penting dalam tubuh karena merupakan tempat pertama dan terbesar mendetoksifikasi berbagai zat. Penumpukan bahan-bahan toksik dalam parenkim hepar dapat melukai hepatosit dan menyebabkan terjadinya kerusakan yang bervariasi.<sup>4,5</sup>

Perubahan histopatologi organ pada intoksikasi metanol tergantung pada dosis dan lama pemberian (Ismail, 1997).<sup>6</sup> Adapun dosis letal pada tikus adalah 9 gram/kg berat badan.<sup>7</sup> Dosis dan lama mengkonsumsi metanol sebagai minuman oplosan di masyarakat sangat bervariasi. Pemakaian dosis yang sama dalam jangka waktu berbeda memberikan pengaruh berbeda pula pada tubuh. Beberapa orang menunjukkan lama kematian yang berlainan setelah mengkonsumsi oplosan dengan dosis yang sama. Penelitian mengenai keracunan metanol belum pernah dilakukan di Indonesia, oleh karena itu penulis melakukan penelitian eksperimental untuk membuktikan bahwa pemberian metanol dalam waktu tertentu dapat memberikan pengaruh pada hepar.

Masalah yang diangkat adalah apakah terdapat pengaruh lama pemberian metanol 50% per oral terhadap tingkat kerusakan sel hepar pada tikus Wistar.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh lama pemberian metanol 50% per oral terhadap tingkat kerusakan sel hepar pada tikus Wistar. Hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi penelitian mengenai efek pemberian metanol pada tingkat hewan coba, sebagai tambahan informasi penelitian-penelitian selanjutnya sehubungan dengan pemakaian metanol sebagai sarana untuk pembunuhan atau bunuh diri, dan kecelakaan. Penelitian yang dilakukan pertama kali di Indonesia ini, menggunakan hewan coba tikus Wistar yang diberi metanol 50% per oral dengan dosis 5 gram/kg berat badan selama 5, 10, dan 15 hari. Peneliti akan melakukan pengamatan mikroskopis terhadap tingkat kerusakan sel hepar.

## METODE

Penelitian eksperimental ini dilakukan pada bulan Mei 2010 di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro dengan rancangan *post test only control group design*.<sup>8</sup> Metanol konsentrasi 50% dibuat dengan mencampurkan metanol dan aquades dengan perbandingan 1:1. Dosis 5 gram/kg berat badan dikonversi menjadi ml/kg berat badan dengan rumus massa jenis menghasilkan dosis 6 ml/kg berat badan.

Sampel adalah tikus Wistar yang memenuhi kriteria inklusi jenis Wistar jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, dan tidak ada cacat anatomi. Kriteria eksklusi tikus sakit atau dalam keadaan tidak sehat. Besar sampel sesuai kriteria WHO (1993) adalah minimal 5 ekor tikus tiap 1 kelompok. Oleh karena terdapat 4 kelompok, maka dibutuhkan 20 ekor tikus. Pengambilan sampel dilakukan secara *random allocation* untuk menghindari bias karena variasi faktor umur dan berat badan.<sup>8</sup>

Tikus sebanyak 20 ekor dilakukan adaptasi selama 7 hari dengan kandang tunggal dan diberi pakan standar serta minum *ad libitum*. Pada hari kedelapan, tikus dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K): tidak diberi metanol dan diterminasi hari ke-5, kelompok perlakuan 1 (P1): diberi metanol

50% dosis 6 ml/kg berat badan selama 5 hari lalu diterminasi, kelompok perlakuan 2 (P2): diberi metanol 50% dosis 6 ml/kg berat badan selama 10 hari lalu diterminasi, kelompok perlakuan 3 (P3): diberi metanol 50% dosis 6 ml/kg berat badan selama 15 hari lalu diterminasi.

Metanol diberikan menggunakan sonde, satu kali tiap hari dengan waktu yang tidak ditentukan sampai metanol habis. Pada akhir pengamatan, tikus diterminasi dengan cara dislokasi *cervix*. Dari setiap tikus dibuat satu preparat jaringan hepar dengan pewarnaan *Hematoksin- Eosin* (HE). Preparat dibaca di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dalam lima lapangan pandang yaitu sekitar vena centralis. Setiap lapangan pandang dihitung 20 hepatosit dan dinilai skor tiap sel berdasarkan skoring kriteria *Manja Roenigk*.<sup>9</sup> Kemudian dihitung rerata bobot skor tingkat kerusakan sel hepar dari lima lapangan pandang dari masing-masing tikus.

Tabel 1. Skor penilaian tingkat kerusakan hepatosit kriteria *Manja Roenigk*<sup>9</sup>

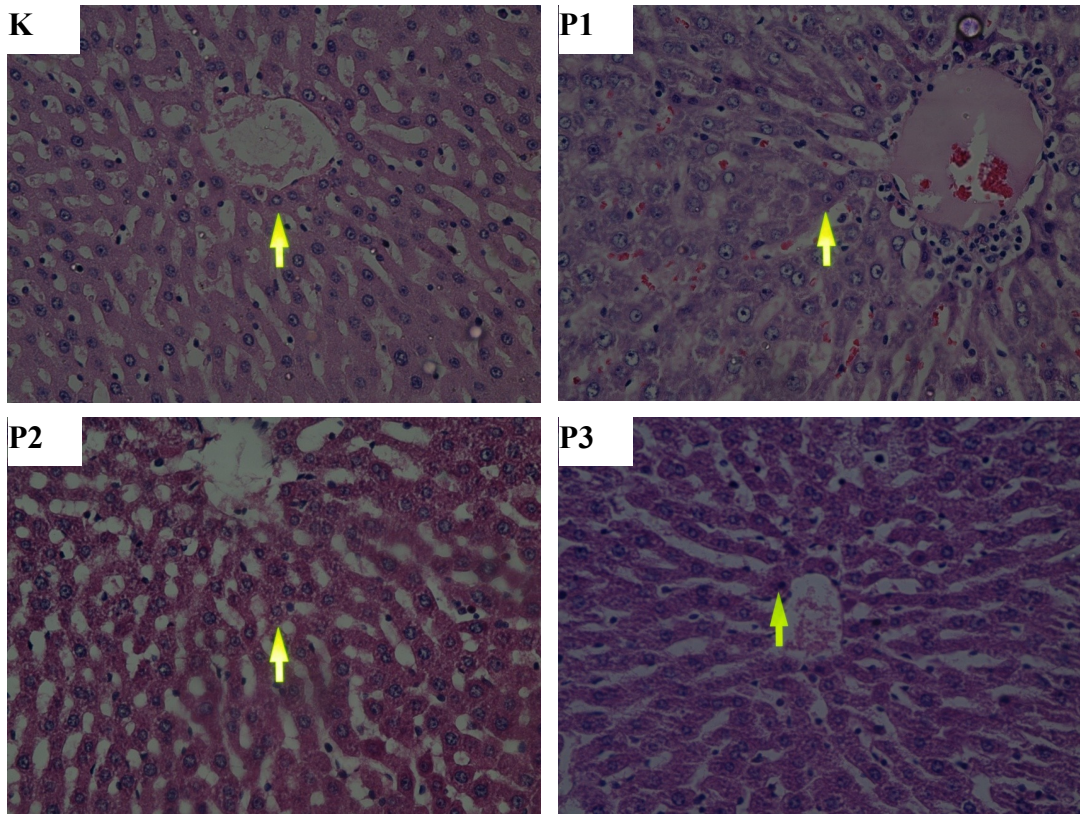
Tingkat Kerusakan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 16.0. Data diuji normalitasnya dengan *Shapiro-Wilk* dan diuji varians datanya, didapatkan distribusi data normal dan varians data sama. Kemudian dilakukan uji beda menggunakan statistik parametrik *One Way Anova* diperoleh  $p < 0,05$  dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

## HASIL

Selama penelitian didapatkan sampel sebanyak 20 ekor tikus Wistar jantan. Pengambilan sampel dilakukan secara *random allocation* dan tidak ada sampel yang dieksklusi. Pada penelitian ditemukan adanya gambaran struktur

histopatologi hepar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.



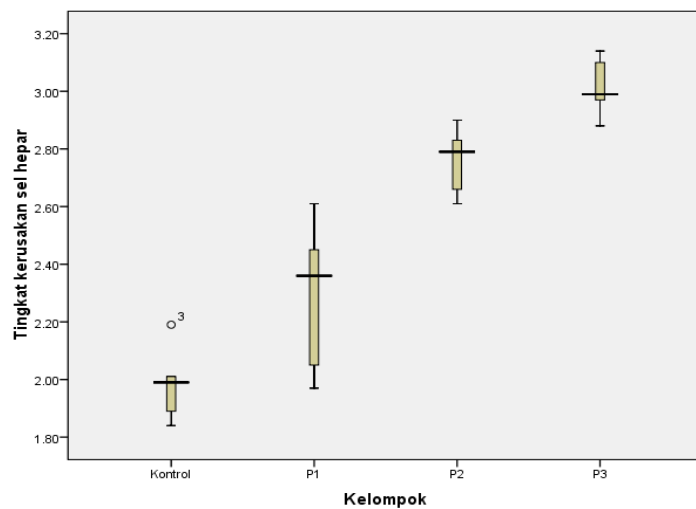
Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus Wistar (400x).  
Kontrol (→): sel hepar normal. Perlakuan 1 (→): degenerasi parenkimatosa.  
Perlakuan 2 (→): degenerasi hidropik. Perlakuan 3 (→): nekrosis.

Rerata nilai skor tingkat kerusakan sel hepar pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata nilai skor tingkat kerusakan sel hepar

Kelompok	Nilai skor tingkat kerusakan sel hepar		
	Mean	SD	SE
Kontrol	1,98	0,13	0,06
Perlakuan 1	2,29	0,27	0,12
Perlakuan 2	2,76	0,12	0,05
Perlakuan 3	3,02	0,10	0,04

Tabel 2 menunjukkan skor tingkat kerusakan sel hepar yang tertinggi adalah kelompok perlakuan tiga dengan rerata 3,02 dan yang terendah adalah pada kelompok kontrol dengan rerata 1,98.



Gambar  
2.  
Gambar  
box-plot  
skor  
tingkat

kerusakan sel hepar

Rerata skor tingkat kerusakan sel hepar dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data normal. Kemudian dilanjutkan uji varians didapatkan varians data yang tidak sama. Oleh karena varians data tidak sama, maka dilakukan transformasi.<sup>10</sup> Data hasil transformasi diuji kembali varians datanya dan didapatkan varians data sama. Kemudian dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* didapatkan nilai  $p=0,000$  yang berarti paling tidak terdapat perbedaan tingkat kerusakan sel hepar secara bermakna pada dua kelompok. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai  $p$  pada uji *Post Hoc* antar kelompok

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,019*	0,000*	0,000*
P1	0,019*	-	0,000*	0,000*
P2	0,000*	0,000*	-	0,011*
P3	0,000*	0,000*	0,011*	-

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

Hasil uji beda antar kelompok didapatkan skor tingkat kerusakan sel hepar antara kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan, antar kelompok perlakuan, yaitu antara perlakuan satu dan perlakuan dua, perlakuan satu dan perlakuan tiga, serta perlakuan dua dan perlakuan tiga terdapat perbedaan yang bermakna dimana  $p < 0,05$ .

## PEMBAHASAN

Perubahan yang terjadi setelah pemberian metanol meliputi degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkimatosa merupakan degenerasi paling ringan, terjadi pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma. Degenerasi ini reversibel karena hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat gangguan oksidasi. Sel yang terkena jejas tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan sel mengalami pembengkakan. Degenerasi hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat, tampak vakuola yang berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Perubahan ini umumnya merupakan akibat gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Degenerasi ini juga bersifat reversibel meskipun tidak menutup kemungkinan bisa menjadi irreversibel apabila penyebab cederanya menetap. Sel yang telah cedera kemudian bisa mengalami robekan membran plasma dan perubahan inti sehingga sel mati atau nekrosis.<sup>11,12</sup>

Pada penelitian didapatkan bahwa pemberian metanol 50% per oral dosis 6 ml/kgBB terjadi kerusakan sel hepar tikus Wistar pada semua lama pemberian, yaitu pemberian selama lima, 10, dan 15 hari. Nilai skor tingkat kerusakan sel hepar semakin meningkat sesuai dengan lamanya pemberian metanol. Kelompok perlakuan tiga memiliki tingkat kerusakan yang terberat. Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, yaitu antara kelompok kontrol yang diberi aquades dengan perlakuan satu yang diberi metanol selama lima hari ( $p=0,019$ ), antara kontrol dengan perlakuan dua yang diberi metanol selama 10 hari ( $p=0,000$ ), dan antara kontrol dengan perlakuan tiga yang diberi metanol selama 15 hari ( $p=0,000$ ). Begitu pula dengan hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara perlakuan satu dengan perlakuan dua ( $p=0,000$ ), perlakuan satu dengan perlakuan tiga ( $p=0,000$ ), dan perlakuan dua dengan perlakuan tiga ( $p=0,011$ ). Hasil penelitian ini sama dengan yang dikehendaki oleh penulis bahwa

pemberian metanol akan menyebabkan kerusakan sel hepar yang meningkat sesuai lama pemberian.

Hepatotoksisitas akibat senyawa kimia merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap senyawa kimia yang diberikan karena hepar merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan asing yang masuk tubuh,<sup>13</sup> termasuk metanol. Kerusakan hepar karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut seperti akut, subkronik atau kronik.<sup>14</sup>

Kerusakan sel hepar jarang disebabkan oleh suatu substansi secara langsung, melainkan seringkali oleh metabolit toksik dari substansi yang bersangkutan.<sup>12</sup> Metanol yang masuk melalui saluran cerna akan mengalami metabolisme awal di hepar, diubah menjadi formaldehida dan selanjutnya menjadi asam format. Toksisitas metanol dikarenakan adanya penumpukan asam format dan formaldehida.<sup>15</sup> Karena inaktivasi senyawa antara tidak cukup cepat, senyawa tersebut sempat bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>16</sup> Reaksi tersebut dapat berupa ikatan kovalen antara rantai bebas senyawa reaktif dengan protein dan dengan asam lemak tak jenuh membran sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran dan akhirnya terjadi kematian sel hepar.<sup>17</sup> Hal ini mungkin juga terjadi pada hasil metabolit metanol yang reaktif dan toksik.

Asam format yang menumpuk menyebabkan terjadinya asidosis, zat ini juga menghambat aktivitas sitokrom oksidase, sebuah enzim rantai transport elektron terminal pada mitokondria dan kompleks protein integral pada membran dalam mitokondria. Penghambatan ini menyebabkan penurunan adenosin triphosfat (ATP). Kondisi asidosis dan kekurangan energi dapat memicu hipoksia seluler dan akhirnya kematian sel. Selama proses metabolismenya, metanol juga menghasilkan senyawa radikal bebas yaitu anion superoxide dan radikal hydroxyl. Tubuh mempunyai mekanisme kompensasi untuk menetralsasi radikal bebas dengan enzim antioksidan, antara lain *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *catalase* (CAT). Jika senyawa radikal bebas yang terbentuk cukup banyak, melebihi batas enzim antioksidan untuk

menetralsasinya, maka radikal bebas tersebut dapat memicu peroksidase lipid dan kerusakan mitokondria, membran sel, dan organel-organel di membran sel.<sup>18,19</sup>

Ismail (1997) dalam penelitiannya menyatakan pemberian metanol 1 ml/kgBB dan 2 ml/kgBB pada tikus albino selama 20 hari menyebabkan vakuolisasi pada sitoplasma sel hepar dan terjadi perubahan biokimia meliputi penurunan glikogen hepar, lipid, aktivitas suksinat dehidrogenase, dan peningkatan enzim alkali-asam fosfatase hepar. Skrzydlewska dan Farbiszweski (1997) juga menyatakan bahwa aktivitas peroksidase lipid di hepar meningkat selama pemberian metanol, yang diukur dengan peningkatan enzim malondialdehide (MDA) hepar dan superoxide dismutase (SOD).<sup>6,7</sup> Penelitian ini dapat memperkuat penelitian-penelitian sebelumnya bahwa metanol dapat menyebabkan kerusakan hepar. Perbedaannya pada penelitian ini mengamati sel hepar ditinjau dari gambaran histopatologinya, yang dibedakan menjadi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Pada penelitian ditemukan adanya degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hepar pada kelompok kontrol. Hal ini bisa disebabkan karena sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus sehingga dapat terjadi ketika tikus yang diambil sebagai sampel telah mengalami kerusakan hepar sebelumnya. Hal ini bisa juga terjadi karena kondisi kandang yang kurang ideal dan faktor internal lain seperti kerentanan tikus.

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa semakin lama pemberian metanol, semakin berat tingkat kerusakan sel hepar. Rerata skor tingkat kerusakan sel hepar pada kelompok perlakuan yang diberi metanol lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian metanol per oral terhadap tingkat kerusakan sel hepar dengan dosis yang bervariasi untuk jangka waktu yang lebih lama atau pemberian secara kronik, mengingat konsumsi metanol sebagai minuman oplosan di masyarakat sangat bervariasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat-Nya. Rasa terima kasih ditujukan penulis kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih penulis tujukan kepada Dr. Intarniati Nur Rohmah, Sp.KF selaku dosen pembimbing, Dr. Noor Yazid, Sp.PA(K) dan Dr. Kasno, Sp.PA(K) selaku konsultan dalam pembacaan preparat, staf laboratorium Mikrobiologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, serta segenap staf laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Martindale. The extra pharmacopeia. 30<sup>th</sup> ed. London: Roya Pharmaceutical; 1996.
2. Cursiefen C, Bergua A. Acute bilateral blindness caused by accidental methanol intoxication during fire "eating". *Br J Ophthalmol* [serial on the internet]. 2002 [cited 2010 Jan 17]; 86:1064-1065. Available from: <http://bj.o.bmj.com/content/86/9/1064.extract>
3. Dua belas tewas setelah menenggak miras oplosan. *Tempo Interaktif* [serial online]. 2009 [cited 2010 Jan 17] May 27. Available from: <http://www.tempointeraktif.com/hg/nusa/2009/05/27/brk,20090527-178473,id.html>
4. Gani W. Patologi gastroenterologi. Jakarta: EGC; 1994.
5. Darmawan S. Hati dan saluran empedu. Kumpulan kuliah patologi. Jakarta: FK UI; 1987.
6. Aziz IA. Histological and histochemia changes in the liver of albino rats due to methyl alcohol administration. *J. Res* [serial on the Internet]. 1997 [cited 2010 Jan 21]; 11:59-78. Available from: <http://www.najah.edu/researches/543.pdf>

7. Skrzydlewska E, Farbiszewski R. Lipid peroksidase and antioxidant status in the liver, erythrocytes, and serum of rats after intoxication. *J Toxicol Environ Health* [serial on the Internet]. 1998 [cited 2010 Jan 14]; 53:637-49. Available from : <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf>
8. Sastroamoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta: Sagung Seto; 2002.
9. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* [serial on the internet]. 2009 [cited 2010 Jan 21]; 62:481-492. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/62/6/481.full.pdf>
10. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi 4. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
11. Underwood JCE. Patologi umum dan sistemik. Jakarta : EGC; 1999.
12. Robins S, Kumar V. Buku ajar patologi. Edisi 7. Jakarta: EGC; 2007.
13. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2000.
14. Moslen MT. Toxic responses of the liver. In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2001.
15. Methanol poisoning overview [homepage on the internet]. c2002; [cited 2010 Dec 19]. Available from: <http://www.antizol.com/mpoisono.htm>
16. Gunawan S, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: FK UI; 2007.
17. Sherlock S. Penyakit hati dan sistem saluran empedu. Jakarta: Widya Medika; 1990.
18. Skrzydlewska E. Toxicological and metabolic consequences of methanol poisoning. *J Toxicol Environ Health* [serial on the Internet]. 2003 [cited 2010 Jan 17]. Available from: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf>
19. Ismail NA, Okasha SH. Antioxidant enzyme activities in hepatic tissue from children with chronic cholestatic liver disease. *The Saudi journal of Gastroenterology* [serial on the Internet]. 2010 [cited 2010 August 4]; 16(2):90-4. Available from: <http://www.saudijgastro.com>