

**HUBUNGAN DIAGNOSIS KLINIS DENGAN UJI KUALITAS METANOL
SERUM DAN HUBUNGAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM TIDAK
LANGSUNG DENGAN KADAR METANOL SERUM PADA PASIEN
INTOKSIKASI METANOL**

TESIS

Diajukan Sebagai Syarat Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Emergensi
Medisin



Oleh:

dr. Corona Rintawan

NIM: 118070800111003

Pembimbing:

dr. Ari Prasetyadjati, Sp.Em

dr. Ali Haedar, Sp.Em

dr. Harun Al Rasyid, MPH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I EMERGENCY MEDICINE
FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA/ RSU dr. SAIFUL ANWAR MALANG

2018

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	1
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman Pengesahan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Singkatan.....	xii
Daftar Lampiran.....	39
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan.....	3
1.4 Manfaat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Biokimiawi Metanol.....	4
2.2 Angka kejadian Keracunan Metanol.....	4
2.3 Metabolisme Metanol.....	7
2.4 Gejala dan Tanda Klinis.....	11
2.5 Pemeriksaan Laboratorium.....	12
2.6 Penatalaksanaan.....	15
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Hipotesis.....	21



BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Jenis penelitian..... 22

4.2 Populasi dan sampel 22

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian 23

4.4 Variabel Penelitian 23

4.5 Definisi Operasional 23

4.6 Instrumen Penelitian dan Pengambilan Data 24

4.7 Analisis Data 25

4.8 Alur Penelitian 26

BAB V HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subyek Penelitian..... 27

5.2. Hubungan Diagnosis Klinis dan Hasil Pemeriksaan Kualitatif Metanol Dalam Serum.....29

5.3. Hubungan Hasil Pemeriksaan Laboratorium (pH, laktat, anion gap, dan osmolaritas) dan Pemeriksaan Kualitatif Metanol dalam Serum 30

BAB VI PEMBAHASAN 31

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN 36

DAFTAR PUSTAKA..... 37

LAMPIRAN..... 39

Correlation between Clinical Diagnosis with Qualitative Levels of Serum Methanol and Correlation between Indirect Laboratory Examination with Quantitative Levels of Serum Methanol in Methanol Intoxication Patients

dr. Corona Rintawan¹, dr. Ari Prasetyadjati, SpEm², dr. Ali Haedar, SpEm², dr. Harun Al Rasyid, MPH³

¹Resident Medical of Specialist Doctoral Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University

²Staff of the Medical Emergency Department, Faculty of Medicine, Brawijaya University

³Head of the Department of Public Health, Faculty of Medicine, Brawijaya University

Email: corona.rintawan@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Around the world, cases of methanol intoxication are still common, especially in countries that prohibit the sale of alcohol freely. The mortality rate due to methanol intoxication is very high. Quick and precise diagnosis is still a challenge because special laboratory tests are needed to detect the presence of methanol in the blood. General practitioners often rely solely on clinical diagnosis and simple laboratory examinations to help diagnose methanol intoxication. This study aims to determine correlation between clinical diagnosis with qualitative levels of serum Methanol and correlation between indirect laboratory examination (pH, anion gap, lactate and blood osmolality) with quantitative levels of serum methanol in methanol intoxication patients.

Research Design: The research design used was analytic observational with cross sectional approach. The study subjects were patients with a suspected diagnosis of methanol intoxication in dr. Saiful Anwar, Malang, East Java during the period of July 2016 until July 2018. The location of the study was at RSU Dr. Saiful Anwar, Malang, East Java; and forensic laboratories of East Java Regional Police, Surabaya. Data was recorded in a special registry which was then carried out by the Spearman correlation test to test the correlation between indirect laboratory results (pH, anion gap, lactate and osmolality) with quantitative levels of Methanol. The Fisher Exact test and Chi square test were used to examine the relationship between clinical diagnosis and qualitative test of serum methanol. The analysis program used is SPSS 20.

Results: Total 32 cases suspected of methanol intoxication, 3 cases in the exclusion criteria. Out of 29 cases, it was more common in men (83%) than women with mean age of 28.75 years. Fisher's Exact test results in $p = 0.692$ or greater than $\alpha = 0.05$, so it was stated that there was no significant difference between clinical diagnosis and qualitative levels of serum methanol. From diagnostic tests, clinical diagnosis has a sensitivity value of 86.4% and a positive predictive value of 76% but its specificity value is only 14.3% and negative predictive value is only 25%. Spearman correlation test showed that there was a significant relationship between serum methanol levels with pH ($p = <0.01$), lactate ($p = 0.012$), anion gap ($p = <0.01$) and osmolality ($p = 0.012$).

Conclusion: There was no significant relationship between clinical diagnosis and qualitative levels of serum methanol. There is a significant relationship between pH, lactate, anion gap and serum osmolality with quantitative levels of methanol.

Keywords

Methanol intoxication, formic acid, diagnostic tests, indirect laboratory examination, serum methanol

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Belum lama ini Indonesia dihebohkan dengan kasus meninggalnya 24 orang akibat keracunan miras oplosan di Yogyakarta. Berdasarkan data WHO tahun 2014, kasus keracunan metanol berasal dari minuman keras yang diproduksi secara ilegal maupun memang sengaja dipalsukan. Kasus keracunan masal ini terjadi di beberapa negara termasuk Indonesia dengan jumlah korban bervariasi antara 20 sampai 800 orang dan angka fatalitas sekitar 30%. Keracunan Metanol sendiri dapat disebabkan melalui berbagai cara yaitu inhalasi/terhirup, absorpsi percutaneous/ kontak dengan kulit, kontak dengan mata dan *ingestion*/ per oral. Di Indonesia kasus keracunan metanol yang paling sering adalah dengan cara diminum. Biasanya keracunan metanol ini didapat sebagai akibat dicampurnya berbagai bahan alhokol yang lebih sering dikenal dengan nama “miras oplosan”. Selama tahun 2014 terdapat kasus keracunan sebanyak total 196 orang dengan korban meninggal sebanyak 73 orang (Mulyadi, 2014). Menurut WHO, keracunan metanol dalam minuman terjadi pada negara-negara yang melarang adanya penjualan alkohol secara bebas sehingga memicu penjualan alkohol ilegal dengan proses distilasi yang salah dan terbentuklah metanol dengan kadar yang tinggi (Poznyak Poznyak, 2014).

Metanol yang terminum dalam jumlah besar akan dimetabolisme oleh tubuh sehingga menghasilkan formaldehide dan asam format. Hasil metabolisme ini lah yang mengakibatkan kerusakan organ multipel dan mengakibatkan kematian. Asam format dan formaldehide yang terbentuk akibat metabolisme metanol menyebabkan kondisi asidosis metabolik yang mengganggu sistem metabolisme sel dan organ.

Gejala yang muncul antara lain nyeri kepala, pusing, atasia, gangguan penglihatan, mabuk, sesak nafas sampai penurunan kesadaran. Gejala ini tergantung kepada jumlah hasil metabolisme sebagai akibat dari metanol yang

terminum. Semakin banyak metanol yang masuk ke saluran cerna akan semakin banyak juga hasil metabolisme dan semakin parah gejala yang muncul.

Dalam melakukan penanganan terhadap kasus keracunan metanol, maka penegakan diagnosis menjadi sangat penting karena kecepatan dan ketepatan diagnosis akan memengaruhi kecepatan dan ketepatan terapi. Penegakan diagnosis keracunan metanol dilakukan dengan memeriksakan kadar metanol serum pada darah pasien. Tetapi sayangnya pemeriksaan ini seringkali tidak tersedia di kebanyakan IGD sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium lain yang dapat menunjang diagnosis tersebut dan lebih tersedia di rumah sakit (WHO, 2014). Hal ini juga terjadi di negara Indonesia, dalam proses penegakan diagnosis keracunan metanol ini terdapat hambatan salah satunya adalah konfirmasi hasil laboratorium untuk menguji adanya bahan metanol dalam serum darah pasien. Hambatan ini disebabkan karena sangat sedikitnya laboratorium yang dapat memeriksakan sampel serum ini. Pemeriksaan laboratorium rutin yang dilakukan di IGD untuk pemeriksaan pasien gawat darurat adalah pemeriksaan analisis gas darah, elektrolit dan darah rutin.

Penelitian kali ini akan melakukan analisis hubungan antara pemeriksaan laboratorium tidak langsung (kadar pH, *anion gap*, osmolaritas dan laktat) dengan kadar metanol serum dan hubungan diagnosis klinis dengan pemeriksaan laboratorium langsung (uji kualitas metanol serum). Dari penelitian ini diharapkan dapat membantu para klinis dalam mendiagnosis pasien dengan kecurigaan keracunan metanol.

1.2 Rumusan Masalah

- o Apakah diagnosis klinis berhubungan dengan hasil uji kualitatif metanol serum
- o Apakah kadar pH berkorelasi dengan kadar metanol serum
- o Apakah kadar *anion gap* berkorelasi dengan kadar metanol serum
- o Apakah kadar osmolaritas serum berkorelasi dengan kadar metanol serum
- o Apakah kadar laktat berkorelasi dengan kadar metanol serum

1.3 Tujuan

- Mencari hubungan diagnosis klinis dengan hasil uji kualitatif metanol serum
- Mencari hubungan kadar pH dengan kadar metanol serum
- Mencari hubungan kadar *anion gap* dengan kadar metanol serum
- Mencari hubungan kadar osmolaritas serum dengan kadar metanol serum
- Mencari hubungan kadar laktat dengan kadar metanol serum

1.4 Manfaat

Dari hasil penelitian ini diharapkan manfaat yang didapat adalah :

- Untuk Pribadi :
 1. Menambah wawasan dan pemahaman tentang hubungan antara diagnosis klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium tidak langsung dengan kadar serum metanol sehingga dapat berguna dalam pengembangan sistem pelayanan kegawatdaruratan pada kasus keracunan metanol/oplosan.
- Untuk Masyarakat :
 1. Pasien dapat lebih cepat terdiagnosis sehingga diharapkan penanganan akan lebih cepat dilakukan dengan hasil yang lebih baik.
- Untuk Institusi :
 1. Peningkatan prosedur diagnosis bagi kasus dugaan keracunan metanol.
 2. Perbaikan sistem pelayanan kegawatdaruratan di rumah sakit.
 3. Menjadi dasar untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang toksikologi, khususnya terkait keracunan metanol

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Biokimiawi Metanol

Nama populer metanol adalah alkohol kayu (karena proses distilasi pertama kali adalah dari kayu pada tahun 1926 (Metanol Institute)). Nama sinonim metanol lainnya adalah metil alkohol, karbinol, spirit kolumbian, spirit piroligneus, spirit kayu, heet, metil hidrat, metil hidroksid, monohidroksimethane, metilol. Pada perkembangannya saat ini dikenal dengan nama hooch/moonshine (USA), chang'aa (Kenya), tonto/waragi (Uganda), tuak/tapai (Malaysia), samogon (Russia), dan talla (Ethiopia) (Vladimir, 2014). Sedangkan di Indonesia terkenal dengan nama miras oplosan.

Secara molekular, metanol atau methyl alkohol (CH_3OH) adalah golongan hidrokarbon yang paling sederhana karena mengandung karbon tunggal. Formula umum alkohol (R-OH) mencerminkan kemiripan struktur alkohol dengan air (H-OH), khususnya metanol (International, 2008). Sifat metanol adalah jernih, tidak berwarna, rasa dan baunya tergantung kadar kemurniannya mulai dari rasa/bau alkohol sampai dengan pedas/tajam (Kaley, 2003).

Metanol secara komersial digunakan sebagai pelarut dalam industri antibeku untuk radiator mobil; bahan campuran bahan bakar; bahan bakar untuk tungku kemah; bahan pelembut untuk plastik pirolin; pelarut untuk cat dan pernis; bahan untuk penghilang cat; bahan campuran untuk cairan pencuci kaca depan mobil, bahan bakar pesawat model, cairan balsem, dan tinta; denaturan untuk etanol dan sebagai bahan bakar alternatif untuk motor (Salocks, 2003).

2.2 Angka kejadian Keracunan Metanol

Angka prevalensi keracunan metanol termasuk jarang terjadi. Kasus yang terjadi dapat terjadi akibat dua hal yaitu faktor ketidak sengajaan akibat terpapar bahan-bahan yang mengandung metanol atau kesengajaan yaitu sebagai bahan minuman beralkohol yang tidak melalui proses sesuai standar. Faktor ketidak-

Tabel 2.1. Kejadian Intoksikasi metanol di dunia

Year	Location	Affected	Fatalities	References
1998	Madagascar	?	200	BBC News (2002)
1998	Nis, Serbia	>90	43	Transition Online (1998)
1998	Murang'a, Kenya	?	>100	Highbeam Business (1998)
1998	Shanxi Province, China	>200	27	BBC News (1998)
1998	Phnom Penh, Cambodia	>400	60	Levy et al. (2003)
1998	Vietnam	34	5	ProMED-mail (1999)
1999	Mai Mahiu, Kenya	34	5	Levy et al (2003)
1999	Embu, Kenya	?	24	Levy et al (2003)
1999	Narsingdi, Bangladesh	?	121	Levy et al (2003)
2000	Nairobi, Kenya	661	140	Levy et al (2003), Ahmad (2000)
2000	San Salvador, El Salvador	>200	117	Levy et al (2003)
2000	San Vicente, El Salvador	19	19	Levy et al (2003)
2000	Newfoundland, Canada	>12	2	CBC News (2000)
2000	Feni, Bangladesh	>100	56	Levy et al (2003)
2001	Thika, Kenya	?	120	Levy et al (2003)
2001	Parnu, Estonia	154	68	Paasma et al. (2007)
2001	Bombay, India	>120	27	
2002	Mecca/Jizan Province, Saudi Arabia	?	19	Levy et al (2003)
2002	Antananarivo, Madagascar	40	11	Levy et al (2003)
2002	Taiwan	?	9	
2002-2004	Norway	59	17	Hovda et al (2005)
2003	Botswana	>45	9	BBC News (2003)
2004	Istanbul, Turkey	?	23	ProMED-mail (2005)
2004	Shiraz, Iran	>60	17	
2004	Kenya	?	23	
2005	Istanbul, Turkey	?	23	
2005	Magadan, Russia	?	33	Fox News (2005)
2005	Kenya	174	49	China Daily (2005)
2006	Nicaragua	801	48	PAHO (2006)
2006	Urals, Russia	60	3	
2006	Irkutsk Region, Russia	?	13	
2006	Teheran, Iran	42	6	
2008	Ulan Bator, Mongolia	>32	>11	USA Today (2008)
2008	Karnataka & Tamil Nadu, India	285	150	BBC News (2008)
2009	Central Uganda	77	27	ProMED-mail (2009)
2009	Kolkata, India	?	26	The Indian Express (2009)
2009	Delhi, India	?	>30	Pandey, A (2009)
2009	Karnataka, India	?	170	Tribune (2011)
2009	Orissa Bolangir, India	21	9	Orissa Current News (2009)
2009	Gujarat/Ahmedabad, India	>275	136	Sify Nes (2009)

2009	Bali/Lombok, Indonesia	45	25	The Australian (2009)
2010	Uttar Pradesh, India	?	10	BBC News (2010a)
2010	Kampala, Uganda	189	89	ProMED-mail (2010)
2010	Nairobi, Kenya	?	>17	BBC News (2010b)
2010	Makassar, Indonesia	5	3	Jakarta Globe (2010)
2010	Kampong Cham province, Cambodia	?	17	Phnom Penh Post (2010)
2011	Kuril Archipelago, Russia	19	4	RIA Novosti (2011)
2011	Khartoum, Sudan	>137	71	Abdul Rahim and Al Shiekh (2012)
2011	Los Rios, Ecuador	>770	51	The Economist (2011)
2011	Est Bengal, India	>370	170	ProMED-mail (2012a); BBC News (2011)
2011	Haiti	40	18	PAHO (2011)
2011	Bodrum, Turkey	22	5	Hurriyet Daily News (2011)
2011	Central Province, Kenya	?	29	Allafrica.com (2011)
2011	Kolkata, India	>167	143	San Fransisco Chronicle (2011)
2012	Andhra Pradesh, India	37	17	ProMED-mail (2012b)
2012	Cambodia	367	49	ProMED-mail (2012b)
2012	Tegucigalpa, Honduras	48	24	News Track India (2012)
2012	Czech Republic and Slovakia	>105	33	Prague Daily Monitor (2012)

(sumber: WHO Global Report, 2014)

sengajaan biasanya terjadi di negara maju dimana produksi dan konsumsi di legalkan dengan bebas, sedangkan faktor kesengajaan banyak terjadi di negara-negara berkembang atau negara yang melarang penjualan minuman beralkohol.

Hal ini akibat proses pembuatan alkohol (dalam hal ini etanol) memerlukan proses yang membutuhkan biaya tidak sedikit sehingga di negara berkembang banyak produksi minuman beralkohol yang salah sehingga menghasilkan metanol atau memang sengaja dicampur dengan bahan-bahan metanol karena anggapan yang salah bahwa semua alkohol adalah sama. Di Indonesia, kasus keracunan metanol merebak akibat pembuatan alkohol murah dan/atau dicampurnya minuman biasa dengan bahan alkohol berbahaya (spiritus, alkohol 96% dll) yang dikenal dengan nama "Miras Oplosan" (Mulyadi, 2014).

Di Eropa, Orphanet sebagai konsorsium menggolongkan intoksikasi metanol sebagai kasus yang jarang yaitu sebanyak 1/2000 (Rath, 2016). WHO memiliki data outbreak yang terjadi di dunia dan negara Indonesia termasuk didalamnya sebanyak dua kali (tabel 2.1). Sedangkan data di RS dr.Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, menyebutkan jumlah sebanyak 45 kasus keracunan metanol selama kurun waktu 5 tahun terakhir. Tidak ada tren khusus dalam prevalensi

kasus keracunan metanol tersebut. Tetapi diperkirakan kasus keracunan metanol banyak muncul atau terjadi pada saat musim-musim pesta seperti musim menikah atau musim pemilihan kepala daerah. Walaupun angka prevalensinya rendah tetapi yang menjadi perhatian penting adalah angka kematian yang sangat tinggi per angka kejadian yaitu sekitar 30-60% (lihat tabel 2.1 dan 2.2).

Tabel 2.2. Jumlah Kasus Korban Miras Oplosan di Indonesia tahun

Waktu	Tempat	Korban	
		Meninggal	Total
Desember 2013	Menanggal, Surabaya	14	17
Tahun Baru 2014	Mojokerto	16	29
Januari 2014	Lawang, Malang	9	14
26 April 2014	Karawang, Jabar	9	9
Desember 2014	Sumedang	25	127
	Lain-lain	-	-

(sumber: Mulyadi, 2014)

2.3 Metabolisme Metanol

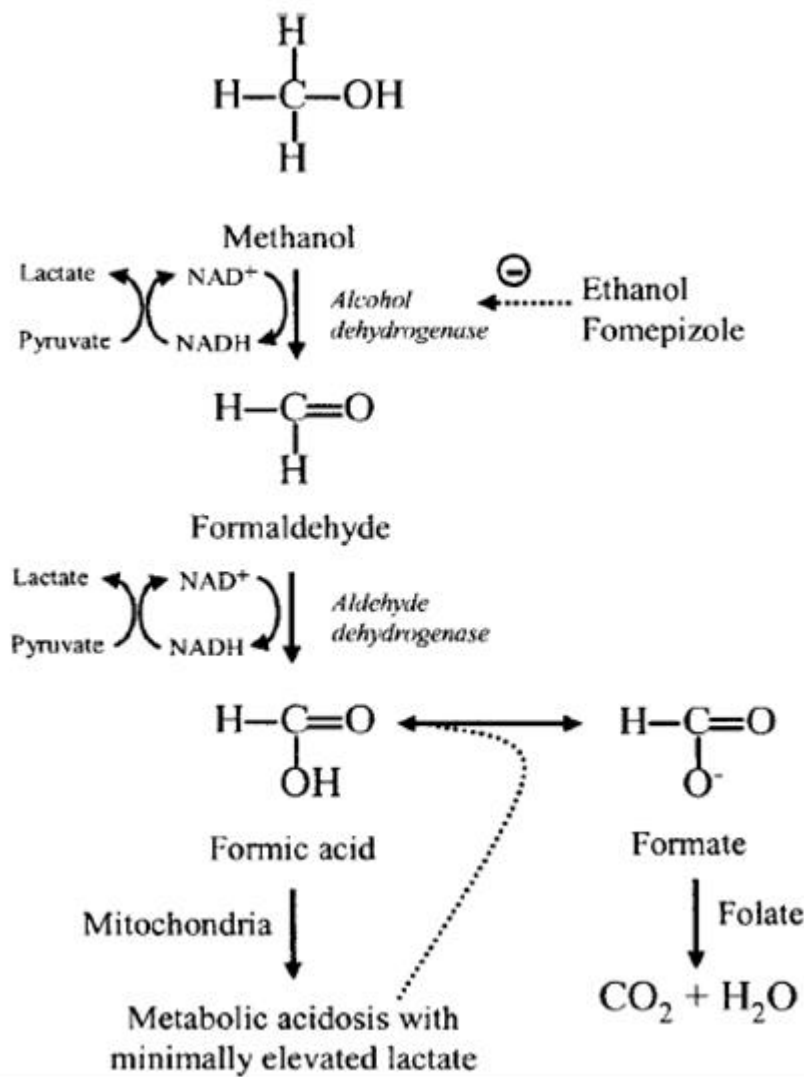
a. *Methanol clearance* secara fisiologis/ non metabolik

Proses metabolik etanol sama dengan metanol dalam hal enzyme yang terlibat, oleh karena itu proses non metabolik metanol clearance juga dianggap sama dengan etanol yaitu melalui nafas/paru-paru, keringat dan urin. Besarnya persentase jumlah metanol yang dikeluarkan melalui mekanisme non metabolik ini bervariasi. Ada yang menyebutkan secara keseluruhan hanya sebanyak 10% (Dorokhov, 2015) tetapi ada yang menyebutkan secara lebih rinci lagi yaitu paru – paru (10-20%), ginjal/urine (3%) dan sejumlah kecil yang juga akan dieksresikan melalui urine sebagai formate tetapi sebagian besar dikeluarkan sebagai carbon dioksida (Osterloh, 1997).

b. Proses Metabolik

Metanol cepat diserap oleh lambung dan mencapai kadar puncak dalam darah 30—60 menit tergantung pada jumlah makanan dalam lambung (White, 2008, Tintinalli, 2016), tetapi tidak dapat ditemui dengan lengkap dalam darah karena mengalami metabolisme oleh enzim *Alkohol Dehidrogenase (ADH)* dan *bypass* pertama oleh hepar menjadi formaldehide. Setelah itu formaldehide akan dirubah oleh enzim formaldehide dihidrogenase menjadi asam format (*formic acid*). Dan

selanjutnya asam format akan dioksidasi oleh katalase menjadi karbon dioksida (Dorokhov, 2015) (Lihat gambar 2.1).



Gambar 2.1. Jalur Utama Metabolisme Metanol;

Keterangan: Metanol diubah menjadi formaldehide oleh *Alkohol dehydrogenase*, selanjutnya formaldehide diubah menjadi asam format oleh *Formaldehide dehydrogenase*. Asam format yang terbentuk akan menimbulkan asidosis metabolik dan juga mengganggu proses fosforilasi oksidatif di mitokondria sehingga terjadi metabolisme anaerob yang menghasilkan laktat. Sebagian kecil asam format akan mengalami metabolisme menjadi $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ dengan bantuan folate. (sumber: Hoffman, 2007)

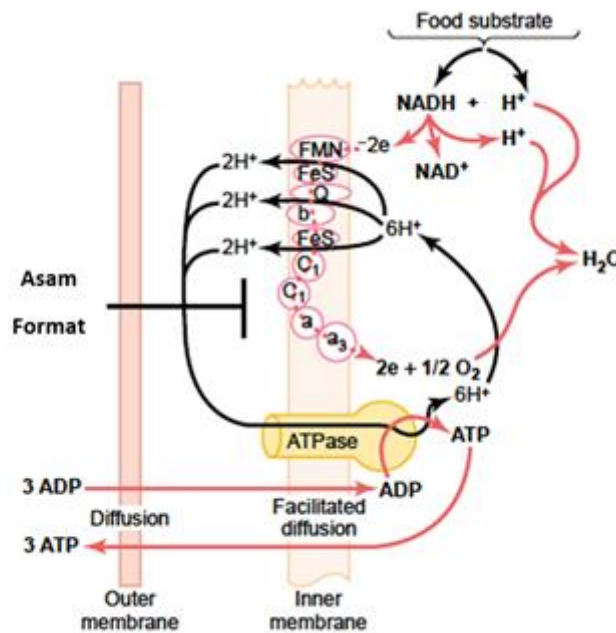
Metanol dimetabolisme di liver melalui proses *first order kinetic* jika kadar metanol sangat rendah sedangkan pada kadar yang sangat tinggi, maka metabolisme metanol berubah melalui *zero-order kinetics*. Hal ini akan memperpanjang masa paruh waktu eliminasi metanol dari 1,8-3 jam menjadi *rate* terfiksasi yaitu 8,5mg/dL per jam (2,7 mmol/L).

Formaldehid dan asam format mempunyai sifat toksik lebih kuat dari metanol itu sendiri. Formaldehid dan asam format inilah yang menjadi sumber permasalahan bagi tubuh dan menimbulkan kondisi asidosis metabolik berat (Hodgson, 2004; Rao, 2010; Tintinalli, 2016; Mokhlesi, 2007; Kaley, 2003; Fulde, 2014; White, 2008; Raissi, 2010; Kraut, 2008; Nand, 2014; Hoffman, 2007; Sherman, 2014) (lihat Gambar 2.1). Dosis *lethal* terkecil pada manusia dewasa adalah 15 ml untuk metanol 40% sedangkan 4 mL metanol murni akan menyebabkan kebutaan (White, 2008).

Di tingkat seluler, terjadi beberapa kerusakan berdasarkan proses metabolik oksidasi metanol. Pertama, oksidasi methanol akan menghasilkan pembentukan reactive oxygen species/ ROS yang akan berkontribusi terhadap kerusakan sel (Dorokhov, 2015). Kedua, asam formaldehid yang terbentuk akibat oksidasi metanol akan menembus membrane sel dengan mudah dan bersifat neurotoksik yang menimbulkan rusaknya memori dan kemampuan belajar (Dorokhov, 2015). Ketiga, asam format menghambat rantai oksidasi sitokrom sehingga menghambat fosforilasi oksidatif dan mengakibatkan proses metabolisme anaerobik sehingga produksi laktat meningkat dan memperparah asidosis metabolik yang sudah muncul akibat pembentukan asam format (Hoffman, 2007). Akibat hambatan proses oksidasi sitokrom di mitokondria, maka fosforilasi oksidatif yang seharusnya menghasilkan ATP menjadi terganggu. Akibatnya ATP tidak dapat terbentuk dan mengakibatkan gangguan fungsi sel (lihat gambar 2.2). Selain asam format yang dapat merusak sel mata secara langsung, gangguan pada sel saraf mata juga dapat terjadi melalui mekanisme hambatan proses oksidasi retinol-aldehyde retinal oleh adanya metanol dalam darah (Dorokhov, 2015).

Jadi selain asam formaldehid, asam format juga bertanggung jawab atas terjadinya kondisi asidosis metabolik melalui mekanisme: a) sifat asam format

sendiri dan b) penghambatan oksidasi fosforilasi metabolisme sehingga terjadi metabolik anaerob yang menghasilkan laktat yang mengakibatkan asidosis laktat. Sebagai tambahan, metabolisme metanol meningkatkan rasio NADH/NAD⁺ yang mendorong konversi piruvate menjadi laktat dan menambah derajat asidosis laktat yang ada.



Gambar 2.2. Proses Fosforilasi Oksidatif di Mitokondria;

Keterangan: proses ini dimulai setelah ion H⁺ dilepas dari bahan makanan dan masuk kedalam mitokondria untuk mengalami proses rantai transport elektron yang melibatkan protein flavo, zat besi sampai dengan sitokrom a₃ untuk menghasilkan elektron yang akan bergabung dengan O₂ untuk menghasilkan air. Selama proses oksidasi sitokrom ini akan terbentuk energi dan aliran elektron yang akan membantu ATPase untuk membentuk ATP dari ADP (Guyton, 2006).

Di tingkat organ, ada dua organ yang menjadi target utama kerusakan akibat metabolisme metanol yaitu jaringan saraf mata dan otak. Pada jaringan saraf mata, kerusakan terjadi karena nekrosis pada bagian distal/orbital saraf mata. Pada kasus non fatal, kerusakan ini bersifat kembali pulih setelah terapi, walaupun skotoma sentral dan perifer tetap muncul, tergantung pada beberapa faktor (Osterloh, 1997). Di sistem saraf pusat, kerusakan yang terjadi didaerah basal ganglia, yaitu berupa lesi basal ganglia bilateral (paling sering putamen,

sedangkan nukleus kaudatus jarang) (Hoffman, 2007). Lesi yang terjadi berupa edema (White, 2008) sampai perdarahan pada kasus fatal (Osterloh, 1997).

Kadar pH yang turun juga akan memicu pembentukan bentuk asam format yang tidak terdisosiasi, dan bentuk ini akan lebih mudah menembus sawar darah otak dan menimbulkan kerusakan yang lebih parah di susunan saraf pusat dan saraf optik tersebut diatas (Tintinalli, 2016; Rao, 2010).

2.4 Gejala dan Tanda Klinis

Keracunan metanol dapat melalui dengan cara inhalasi, ingesti dan kulit; tetapi yang tersering adalah melalui ingesti atau diminum. Metanol bersifat iritan ringan terhadap membran mukus, saluran pernafasan dan mata. Sedangkan efek pada kulit adalah kering dan pecah. Efek toksik terberat dari metanol adalah jika diminum dalam jumlah besar yang akan menimbulkan efek sistemik.

Gejala klinis keracunan metanol akan muncul setelah 12-24 jam tetapi gejala dapat muncul lebih awal (40 menit-1 jam) jika metanol diminum dalam jumlah besar atau tercampur dengan etanol (Rao, 2010; White, 2008).

Gejala yang muncul akibat kadar metanol yang tinggi dalam minuman antara lain adalah gejala umum, gastrointestinal, kardiovaskuler, sistem pernafasan, sistem saraf pusat, sistem ekskretorik, dan sistem penglihatan. Gejala umumnya adalah nyeri kepala, pusing, vertigo dan kelemahan otot (Rao, 2010).

Gejala gastrointestinal yang muncul mulai mual, muntah, nyeri perut dan pankreatitis. Gejala kardiovaskuler yang muncul adalah takikardi dan hipotensi yang akan mengarah kepada kondisi syok dan hipotermia. Pada sistem pernafasan gejalanya adalah sesak dan takipneu sebagai kompensasi terjadinya asidosis metabolik yang jika dibiarkan tanpa terapi akan berakhir dengan gagal pernafasan.

Gangguan sistem penglihatan yang muncul mulai dari mata kabur sampai dengan kebutaan dengan tanda papiledema, nystagmus dan midriasis non reaktif pada tahap akhir. Pada sistem saraf pusat komplikasi yang terjadi adalah delirium, sakit kepala, vertigo, pusing, kejang, dan koma, yang berlangsung selama 2-3 hari.

(White, 2008; Hoffman, 2007; Mokhlesi, 2007)

2.5 Pemeriksaan Laboratorium

Hasil laboratorium yang dianggap dapat membantu penegakan diagnosis keracunan metanol ada dua macam yaitu pemeriksaan langsung dan tidak langsung (Teresa Ramsey, 1997). Pemeriksaan langsung adalah pemeriksaan yang ditujukan untuk mengukur kadar metanol dalam darah sedangkan yang tidak langsung adalah pemeriksaan yang ditujukan untuk mengukur kadar metabolitnya atau akibat dari metabolisme metanol.

a. Pemeriksaan langsung

Pada pemeriksaan langsung maka kadar metanol akan diukur melalui pemeriksaan urine, nafas, maupun dalam darah. Kadar metanol dalam darah lebih umum diperiksa. Kadar metanol endogenus dalam darah normalnya adalah 0,05mg/dL. Kadar metanol sebanyak >20mg/dL (6mmol/L) dianggap sebagai batas munculnya gejala klinis pada pasien keracunan metanol. Kadar diatas 50mg/dL (>16mmol/L) dapat menimbulkan gejala penglihatan dan kadar >150-200mg/dL (>47-62 mmol/L) akan meningkatkan resiko fatal atau kematian (Tintinalli, 2016). Pada kondisi setelah periode laten (12-24 jam) maka kadar metanol bukanlah merupakan indikator prognostik yang baik karena kondisi pasien dan komplikasi yang terjadi adalah akibat metabolit metanol yaitu asam formaldehide dan asam format. Dorokhov menyebutkan bahwa durasi waktu antara saat minum dengan saat darah diambil sampelnya untuk pemeriksaan darah juga perlu diperhitungkan untuk memperkirakan kadar metanol darah. Misalnya jika kadar metanol adalah 0,2g/L pada saat 12 jam setelah minum alkohol, maka diperkirakan kadar puncak (1 jam setelah minum) adalah sebesar >1g/L, tetapi jika kadar tersebut diambil setelah 24-48 jam pertama maka kadar puncaknya diperkirakan lebih besar yaitu sebesar 2,1g/L dan 4,2g/L.

b. Pemeriksaan tidak langsung

Pemeriksaan analisis gas darah akan menunjukkan asidosis metabolik dengan anion gap yang tinggi atau *HAGMA (high anion gap metabolik acidosis)* dan *high osmolal gap*. (Hoffman, 2007; Mycyk, 2015; Raissi, 2010; Tintinalli, 2015; White, 2008) Kadar pH asidosis adalah dibawah 7,35 dan dianggap asidosis berat

bila pH <7,25. Kadar osmolal gap dianggap tinggi bila diatas 10-15 mmol/L sedangkan kadar osmolal gap >50mmol/L sangat menyokong adanya keracunan alkohol toksik (Tintinalli, 2015).

Tabel 2.3. Diagnosis Banding Penyebab HAGMA

Kategori	Contoh
Renal Failure	Uremia
Lactic acidosis	Septic, shock, liver disease, isoniazid, iron, carbon monoxide, methemoglobin, metformin, and cyanide
Ketoacidosis	Diabetic ketoacidosis, alcoholic ketoacidosis, starvation ketoacidosis
Ingestion	Metanol, ethylene glycol, salicylates

(sumber: Tintinalli, 2015)

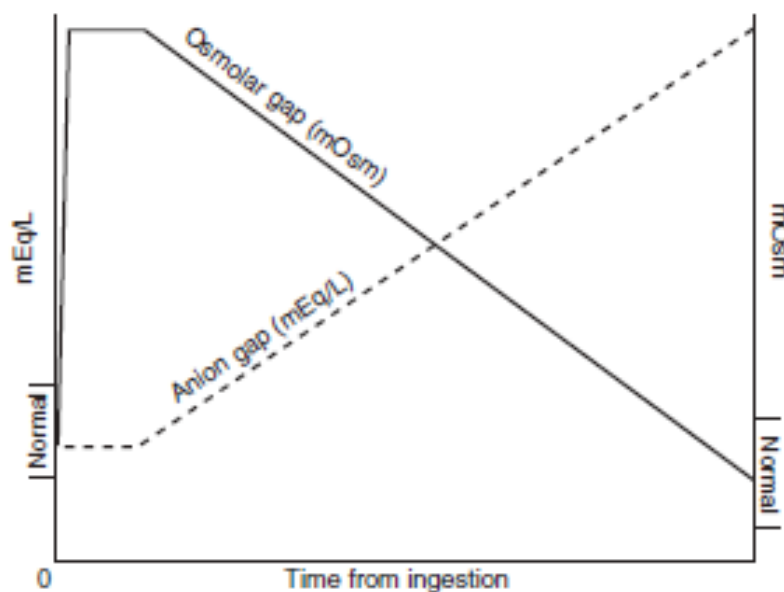
Walaupun ada beberapa penyebab HAGMA dan penyebab osmolal gap yang tinggi (lihat tabel 2.3) dan diagnosis pasti ditentukan oleh kadar metanol serum; pada pasien dengan kasus penurunan kesadaran, gangguan penglihatan atau metabolik asidosis, pemeriksaan anion gap dan osmolal gap dapat membantu klinis dalam mendiagnosis. (Tintinalli, 2015; White, 2008). Osmolal gap ditentukan berdasarkan perhitungan antara osmolaritas terukur dikurangi osmolaritas terhitung. Karena metanol adalah aktif secara osmotik maka akan berkontribusi terhadap osmolaritas terhitung (lihat tabel 2.4). Osmolal gap akan mencapai titik tertinggi pada saat-saat awal metanol terminum dan akan menurun seiring dengan waktu akibat metabolisme metanol, sehingga penderita yang datang tidak pada saat-saat awal akan menunjukkan nilai osmolal gap yang normal. Selain itu jika nilai osmolaritas awal penderita rendah maka akan mengaburkan nilai osmolal gap tersebut.

Tabel 2.4. Bahan-bahan Berpengaruh terhadap Osmolal Gap

Substance	Molecular weight	mOsm/L with a Concentration of 100 mg/dL	Conversion of 100 substances faktor
Etanol	46	22	4,6
Isopropanol	60	17	6,0
Metanol	32	31	3,2
Ethylene glycol	62	16	6,2

(sumber: Tintinalli, 2015)

Kebalikan dengan osmolal gap yang menurun seiring dengan waktu akibat metabolisme metanol, metabolit asam akan semakin meningkat dan anion gap akan semakin meningkat pula (lihat gambar 2.3). Anion gap diatas 15 mEq/L dianggap tidak normal. Tetapi pada beberapa kasus, anion gap yang normal tidak dapat menyingkirkan adanya keracunan metanol karena adanya asupan etanol, lithium atau bromide. (White, 2008)



Gambar 2.3. Perubahan relatif nilai osmolal gap dan anion gap berdasarkan waktu sejak metanol terminum;

Keterangan: pada saat awal terminum maka omolal gap tinggi karena jumlah metanol masih cukup banyak untuk mempengaruhi osmolaritas darah, tetapi dengan berjalannya waktu maka metanol akan dirubah menjadi asam format sehingga asidosis metabolik akan meningkat dan anion gap akan semakin tinggi, terbalik dengan osmolaritas yang semakin menurun karena jumlah metanol semakin menurun. (Tintinalli, 2016).

Kadar laktat pada pasien dengan keracunan metanol, selain akibat konversi langsung dari NADH, juga dapat meningkat karena proses metabolisme anaerobik (Mycyk, 2015) yang ditimbulkan akibat gangguan proses fosforilasi oksidatif.

2.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan keracunan metanol pada prinsipnya adalah melakukan resusitasi awal, bantuan jantung paru, memperbaiki asidosis, mencegah pembentukan metabolit toksik dan meningkatkan pembersihan bahan induk dan metabolit toksiknya (Tintinalli, 2016).

a. Kumbah lambung dan pemberian diuresis

Kumbah lambung hanya dapat dilakukan bila penderita datang ke rumah sakit dalam waktu 30-60 menit setelah meminum metanol. Inipun tidak ada bukti yang menjamin keberhasilannya. Sedangkan pemberian diuretik justru akan membahayakan penderita dengan resiko edema paru dan *Acute Respiratory Distress Syndrome / ARDS* (White, 2008). Pemberian carcoal aktif/norit juga tidak akan membantu penanganan keracunan metanol karena golongan alkohol adalah bahan yang tidak terserap dengan baik oleh carcoal aktif (Fulde, 2014).

b. Koreksi asidosis

Koreksi asidosis dapat memperbaiki klinis penderita karena asidosis yang terjadi dapat memperburuk efek toksik asam format, termasuk gangguan penglihatan yang terjadi, selain itu alkalinisasi dapat mengubah bentuk asam format tidak terdisosiasi menjadi terdisosiasi (lebih rendah efek toksiknya) (Hoffman, 2007), dan dapat mempercepat pembersihan asam format dengan mekanisme menurunkan reabsorpsi di tubulus proksimal ginjal. Natrium bicarbonat/nabic dapat diberikan untuk mempertahankan pH >7,30. Nabic dapat diberikan secara intravena berulang dengan *bolus* awal yang diikuti oleh infus atau hanya dengan infus saja. Dosis awal yang disarankan adalah 1-2mEq/kg untuk mencapai target pH serum sebesar 7,45-7,50 dan diikuti oleh infus 150mEq/L dalam D5% dengan laju 1,5-2x dari dosis rumatan.

c. Blokade Metabolik

Pemberian kompetitor metanol seperti fomepizole dan etanol dapat mencegah dan melindungi penderita dari efek toksik fatal seperti kebutaan, gagal ginjal

Tabel 2.5. Perbandingan Fomepizol dan Etanol sebagai Terapi Keracunan Metanol

Compound	Advantages	Disadvantages
Fomepizole	<ol style="list-style-type: none"> 1. High affinity for alkohol dehydrogenase (approximately 500 to 1000 times more than etanol) 2. Effective at relatively lo serum concentrations 3. Minimal adverse effect 4. No effect of mentation that could confuse interpretation of clinical course 5. Constant monitoring of blood levels not necessary 6. Hospitalization in intensive care unit not necessary 7. No increase in serum osmolality, allowing this to be used as surrogate for toxic alkohols levels in following treatment 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Not available in all clinical setting 2. Expensive, approximately \$5000 per 48-h course of therapy 3. Intravenous preparation only available in United States 4. Only formally approved by FDA for treatment of metanol and ethylene glycol intoxication
Etanol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inexpensive 2. Available in most clinical settings 3. Can be given intravenously or orally 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lower affinity for alkohol dehydrogenase than fomepizole 2. Needs relatively high serum concentrations, approximately 100 mg/dL, to compare saturate the enzyme 3. Requires constant monitoring of blood levels and possibly that of toxic alkohols 4. Hospitalization in ICU necessary during treatment 5. Increases serum osmolality, hich can prevent effective use of serum osmolality to monitor response therapy 6. Impairs mentation, which can confuse interpretation of response to therapy

(sumber: FDA, Food and Drug Administration, 2016)

atau penurunan kesadaran. Fomepizole mempunyai afinitas yang jauh lebih kuat (500-1000x) terhadap enzim *alkohol dehidrogenase* dibanding etanol maupun metanol. Kelebihan fomepizol adalah efek samping yang lebih sedikit dibanding pemberian etanol tetapi harga merupakan keterbatasan utamanya (lihat Tabel 2.5). Blokade metabolik ini akan memperpanjang waktu paruh eliminasi metanol menjadi 22-87 jam (rata-rata 52 jam) dibandingkan dengan waktu paruh eliminasi tanpa blokade metabolik yaitu 1,8-3jam. Dosis awal yang diberikan adalah 15mg/kg secara IV selama 30 menit, diikuti dosis tambahan 10mg/kg secara IV yang diberikan selama 30 menit setiap 12 jam. Fomepizole harus diberikan terus sampai kadar metanol <6 mmol/L dan asidosis metaboliknya teratasi.

Jika fomepizole tidak tersedia maka dapat diberikan etanol secara IV ataupun oral. Kadar etanol yang ditargetkan adalah sebesar 100-150 mg/dL (22-33 mmol/L) agar dapat secara efektif dapat menghambat pembentukan metabolit toksik dari metanol. Dosis awal etanol yang diberikan adalah 800mg/kg (10mL/kg cairan IV 10%) sedangkan dosis rumatan tergantung penderita tetapi biasanya sekitar 100mg/kg per jam (1,2 mL/kg perjam cairan IV 10%). Dosis awal per oral adalah 1,5-2 mL/kg diikuti dengan rumatan dosis sebesar 0,2-0,5 mL/kg per jam dengan menggunakan cairan 80-*proof*. Serum etanol sebaiknya diperiksa setiap 1-2 jam dan dipertahankan sebanyak 100mg/dL karena efek mabuk dan depresi nafas yang ditimbulkan oleh etanol. Pemberian cairan etanol IV 10% membutuhkan akses vena sentral karena bersifat hiperosmolar dan iritatif.

d. Hemodialisis

Hemodialisis dapat secara cepat membersihkan metanol dan metabolit toksiknya, sekaligus memperbaiki asidosis metabolik yang terjadi.

Hemodialisis dibutuhkan dalam kondisi emergensi untuk penderita dengan asidosis berat (pH<7,25, AG >30 mEq/L dan/atau BE <15), perubahan visual, hemodinamik yang tidak stabil, atau gagal ginjal (lihat Tabel 2.6).

e. Pemberian vitamin

Pemberian vitamin B (termasuk asam folate) direkomendasikan untuk membantu membersihkan metanol dan metabolit toksik dengan lebih cepat.

Pemberian dosis tinggi asam folate dapat memfasilitasi pemecahan asam format menjadi karbon dioksida dan air (lihat gambar 2.1).

Tabel 2.6. Indikasi Hemodialisa setelah Terminumnya Metanol dan Ethylene Glycol

Refractory metabolik acidosis: $\text{pH} < 7,25$ with anion gap $> 30 \text{mEq/L}$ and/or base deficit less than -15

Visual abnormalities

Renal insufficiency

Deteriorating vital signs despite aggressive supportive care

Electrolyte abnormalities refractory to conventional therapy

Serum metanol or ethylene glycol level of > 50 milligrams/dL

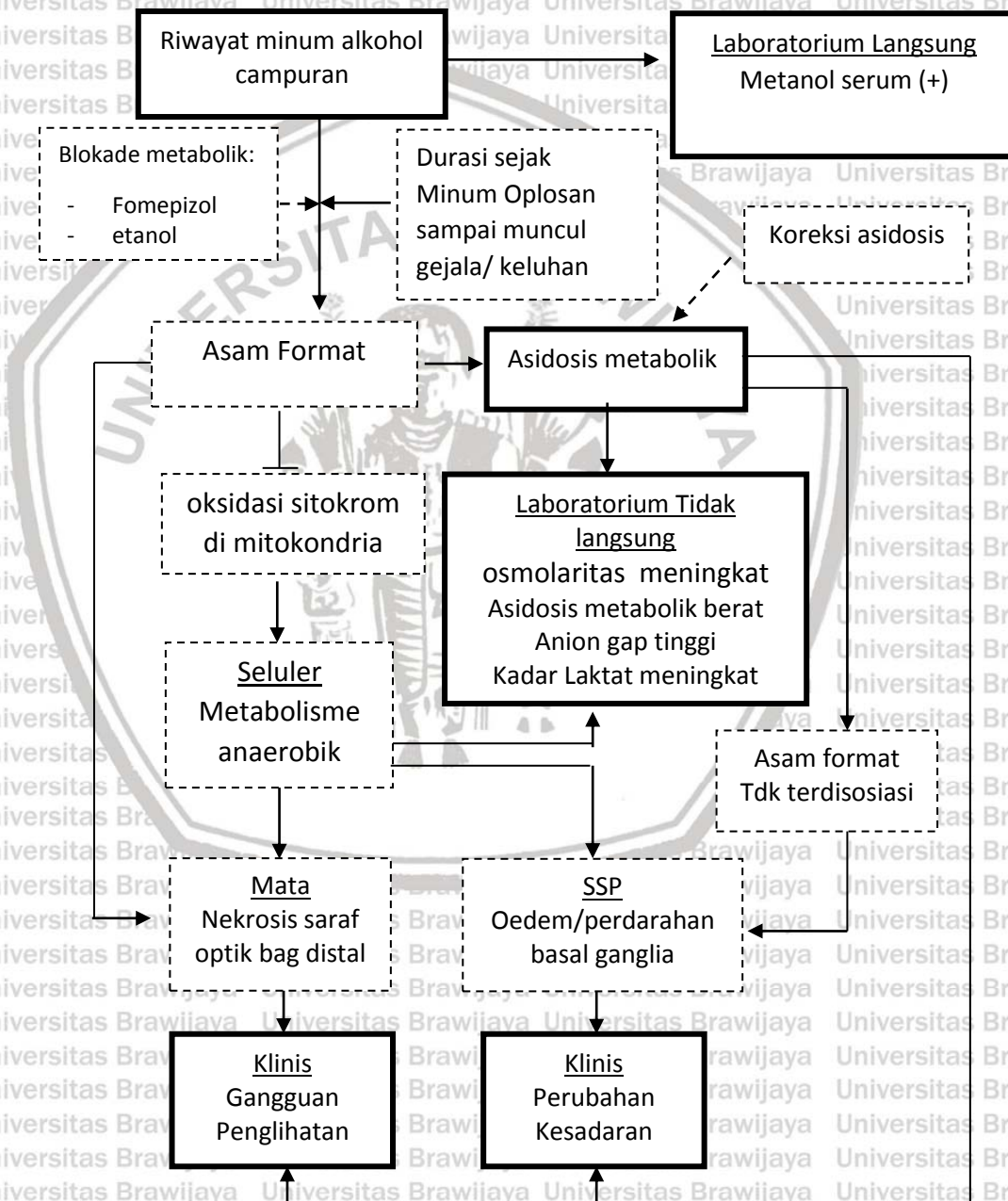
(sumber: Tintinalli, 2016)



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



= variabel yang diteliti
 = variabel yang tidak diteliti

Keterangan:

Pada pasien yang meminum alkohol campuran atau miras “Oplosan” dapat diketahui kadar metanolnya dengan pemeriksaan langsung secara gas kromatografi. Akan tetapi seiring dengan berjalannya waktu makan akan terjadi metabolisme yang menyebabkan perubahan metanol menjadi asam format. Hal ini akan mengurangi kadar metanol dalam darah dan meningkatkan produk metabolitnya yaitu asam format dan akibat yang terjadi akibat proses metabolisme tersebut. Asam format yang terbentuk akan menyebabkan perubahan ditingkat sel dan organ melalui 3 cara yaitu: a) merusak secara langsung sel saraf optik bagian distal, b) menghambat proses oksidasi fosforilasi sitokrom sehingga metabolisme sel yang terjadi adalah anaerob, dan c) menyebabkan asidosis metabolik berat yang akan merubah asam format menjadi bentuk tidak terdisosiasi, sehingga menembus sawar darah otak dan menyebabkan lesi di basal ganglia bilateral. Asidosis yang terjadi akan memperparah kerusakan di tingkat seluler karena akan memicu metabolisme anaerob yang akan meningkatkan kadar laktat. Asidosis metabolisme berat dan peningkatan laktat dapat diperiksa pada pemeriksaan laboratorium tidak langsung yaitu dengan mengukur kadar pH, anion gap, HCO₃ dan laktat. Sedangkan kadar osmolaritas darah dapat diperiksa melalui rumus perhitungan:

$$\text{Osm} = [2 \times \text{Na}] + \text{BUN} + 2,8 [\text{glukosa} + 18] + (\text{metanol}/3,2) + (\text{ethanol}/4,6).$$

Akibat kerusakan di tingkat seluler dan organ maka muncul gejala yang sering dikeluhkan oleh pasien yaitu gangguan penglihatan mata sampai kebutaan, sesak, sampai terjadi penurunan kesadaran dan koma.

Dalam penelitian kali ini maka variabel yang diteliti adalah pemeriksaan laboratorium langsung yaitu uji kualitas metanol dalam darah, kadar metanol serum pemeriksaan laboratorium tidak langsung yaitu kadar pH, anion gap, laktat, osmolaritas; dan juga diagnosa klinis yang terdiri dari adanya riwayat minum alkohol campuran dan/atau adanya gejala dan tanda klinis seperti gangguan penglihatan, kebutaan, gangguan kesadaran sampai adanya penurunan kesadaran.

3.2 Hipotesis

Berdasarkan acuan yang telah dikemukakan diatas, serta rumusan masalah yang telah ditetapkan maka dalam penelitian ini maka hipotesis yang dapat dikemukakan adalah sebagai berikut :

- Terdapat hubungan antara diagnosis klinis dengan uji kualitas metanol serum

- Terdapat korelasi yang signifikan kadar pH dengan kadar metanol serum

- Terdapat korelasi yang signifikan kadar anion gap dengan kadar metanol serum

- Terdapat korelasi yang signifikan osmolaritas dengan kadar metanol serum

- Terdapat korelasi yang signifikan kadar laktat dengan kadar metanol serum

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Jenis penelitian

Desain penelitian yang dipakai adalah observasional analitik dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian mencari hubungan:

- diagnosis klinis dengan uji kualitas metanol serum,

- kadar pH, kadar anion gap, kadar osmolaritas dan kadar laktat dengan

kadar metanol serum.

4.2 Populasi dan sampel

Subyek penelitian adalah pasien dengan diagnosis dugaan keracunan metanol di RS Umum dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur selama kurun waktu Juli 2016- Juli 2018.

Jumlah sampel didapat dengan rumus:

$$n = \left\{ \frac{Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}}{0,5 n [(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

$Z_{1-\alpha}$ = deviat baku alfa

= kesalahan tipe I sebesar 5% hipotesis satu arah (1,64)

$Z_{1-\beta}$ = deviat baku beta

= kesalahan tipe II sebesar 10% (1,28)

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna = (0,6)

$$n = \left\{ \frac{1,64 + 1,28}{0,5 n [(1+0,6)/(1-0,6)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = 17,75 + 3 = 20,75 \sim 21$$

Kriteria inklusi sampel adalah:

- Semua pasien dengan dugaan keracunan metanol

Kriteria eksklusi sampel adalah:

- Sudah mendapat terapi etanol dan/atau natrium bicarbonat
- Penyebab HAGMA adalah non keracunan metanol
- Ditemukan penyebab penurunan kesadaran adalah kelainan medis lain (misal: CVA, keracunan salisilat, trauma)

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian adalah di RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur; dan laboratorium forensik *POLDA* Jawa Timur yang terletak di Surabaya. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Juli 2016 – Juli 2018.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel independen dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Kadar metanol serum
- Uji Kualitas Metanol Serum

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Diagnosis klinis
- Kadar pH
- Kadar anion gap
- Kadar osmolaritas
- Kadar laktat

4.5 Definisi Operasional

- Kadar metanol serum diukur dengan menggunakan metode kromatografi gas di laboratorium forensik *POLDA* dengan satuan mg/dL.
- Uji kualitas metanol serum dibuktikan dengan metode metode kromatografi gas di laboratorium forensik *POLDA* dengan hasil positif atau negatif.

- Durasi adalah lamanya waktu yang dinyatakan dalam hitungan jam sejak tertelan/terminumnya minuman keras campuran/oplosan dengan saat pasien datang ke IGD rumah sakit. Dibedakan menjadi dua yaitu fase akut yaitu <48 jam dan fase non akut yaitu >48 jam.

- Diagnosis Klinis dugaan keracunan metanol dinyatakan dengan positif (+) atau negatif (-). Kriteria positif adalah adanya riwayat minum minuman beralkohol campuran/ oplosan ditambah dengan minimal salah satu syarat tambahan yaitu: (1) adanya keluhan gangguan penglihatan mata (buta/pandangan kabur/pandangan menurun) atau adanya kelainan pada pemeriksaan mata, atau (2) adanya gangguan kesadaran (mengantuk, delirium, atau gelisah) atau adanya penurunan kesadaran (diukur dengan menggunakan *Glascow Coma Score/GCS*).

- Kadar *pH* diukur dengan menggunakan metode *ISE* di laboratorium rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang.

- Kadar *anion gap* diukur dengan menggunakan rumus $AG = (Na+K) - (Cl+HCO_3)$. Kadar Na, K, dan Cl diukur dengan menggunakan metode *ISE* di laboratorium rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang dengan satuan meq/L atau yang setara. Sedangkan kadar HCO_3 diukur dengan metode *ISE* melalui pemeriksaan analisis gas darah.

- Kadar osmolaritas diukur dengan menggunakan rumus $Osm = [2xNa] + BUN + 2,8 [glukosa + 18] + (metanol/3,2) + (etanol/4,6)$

- Kadar laktat diukur dengan menggunakan metode amperometri di laboratorium rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang dengan satuan mg/dL

4.6 Instrumen Penelitian dan Pengambilan Data

Alat dan Bahan:

- Spuit 5cc
- Tabung *vacutainer* warna ungu 2 buah
- *Cool bag*
- *Icepack*
- Lemari es

Prosedur kerja:

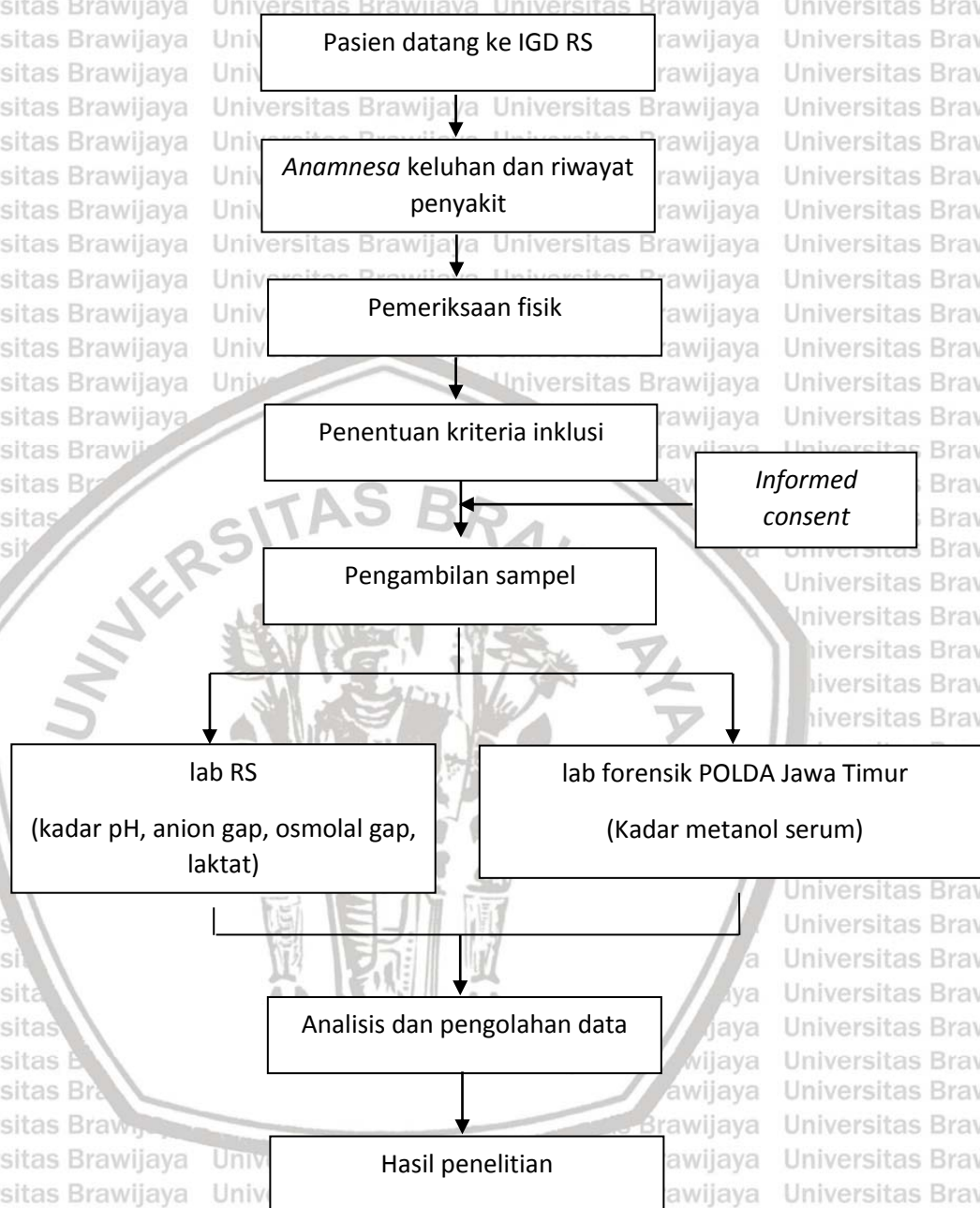
Setelah keluarga atau pasien menandatangani lembar persetujuan maka dilakukan pengambilan sampel darah dengan menggunakan vacutainer dengan EDTA (warna ungu) sebanyak 5 ml (2 tabung). Sampel dibagi menjadi dua yaitu a) sampel pertama, yang diperiksa langsung di laboratorium RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, untuk pemeriksaan darah rutin, analisis gas darah, kadar laktat, dan b) sampel kedua, disimpan selama maksimal 5 hari di lemari pendingin dengan suhu 0-8°C dan kemudian dikirim ke lab forensik POLDA Jawa Timur dengan menggunakan coolpack dengan suhu 0-8°C. Sampel kedua ini diperiksa kadar metanol serum secara kualitatif, setelah hasilnya (+) maka dilanjutkan dengan pemeriksaan kuantitatif dengan metode gas chromatografi. Hasil pemeriksaan selanjutnya di rekapitulasi dan ditabulasikan kedalam tabel.

4.7 Analisis Data

Data dicatat dalam registri khusus yang dikumpulkan dan kemudian dianalisis dengan menggunakan:

- uji normalitas untuk mengetahui distribusi data dan dilanjutkan dengan uji korelasi Spearman untuk menguji korelasi antara hasil laboratorium tidak langsung dengan kadar Metanol
- uji Fisher Exact dan uji Chi square untuk menguji hubungan antara diagnosis klinis dan uji kualitatif metanol serum.

4.8 Alur Penelitian



Keterangan:

Penderita yang datang ke IGD RS dilakukan *anamnese* dan pemeriksaan fisik. Setelah itu jika terdapat kecurigaan adanya intoksikasi metanol maka dilakukan informed consent kepada keluarga dan jika disetujui oleh keluarga, maka sampel darah diambil dan dikirim ke laboratorium RSSA Malang dan labfor POLDA Surabaya. Setelah data dikumpulkan selanjutnya dilakukan analisis dan pengolahan data.

BAB V**HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan pada penderita diduga keracunan methanol yang datang ke Instalasi Gawat Darurat di rumah sakit se Kota Malang. Sampai dengan penelitian selesai, tidak ada rumah sakit selain Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar yang terlibat dalam penelitian dengan alasan utama tidak adanya fasilitas pemeriksaan laboratorium standar yang diperlukan yaitu pemeriksaan analisis gas darah. Oleh karena itu seluruh subyek penelitian ini berasal dari pasien yang datang ke IGD RS dr. Saiful Anwar Malang. Subyek penelitian terdiri dari 32 orang yang memenuhi syarat inklusi dan dikeluarkan 3 orang karena memenuhi kriteria eksklusi yaitu ditemukan penyebab lain kematian sehingga total subyek yang dapat dianalisis sebanyak 29 orang.

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek dapat dilihat di Tabel 5.1. Usia pasien mulai dari 16-60 tahun dengan rata-rata usia 28 tahun. Menurut jenis kelamin, subyek terbanyak adalah laki-laki sebanyak 24 orang (83%). Gejala klinis yang muncul paling banyak adalah penurunan kesadaran (41%) diikuti oleh pandangan kabur (28%), sedangkan keluhan lain-lain adalah pusing, muntah, nyeri perut tanpa disertai pandangan kabur atau penurunan kesadaran sebanyak 4%. Berdasarkan kadar pH dalam darah yang diukur saat berada di IGD, sebanyak 23 subyek (79%) menunjukkan asidosis, sedangkan sisanya (21%) adalah normal atau alkalosis. Hasil pengukuran kadar laktat menunjukkan bahwa sebagian besar subyek (97%) memiliki kadar di atas normal (>2 mmol/L), hanya 1 subyek yang menunjukkan nilai normal.

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek penelitian

Variabel	Nilai	n (%)
Jenis kelamin		
Wanita		5 (17%)
Pria		24 (83%)
Domisili		
Malang		26 (90%)
Luar Malang		3 (10%)
Usia		
Rerata	28.75±9,5	
Median	27	
Tertinggi	60	
Terendah	16	
Klinis		
Mata rabun		8 (28%)
Penurunan kesadaran		12 (41%)
Mata Kabur+penurunan kesadaran		5 (17%)
Lain-lain		4 (14%)
pH		
Rerata	7.06±0,27	
Median	7.05	
Tertinggi	7.47	
Terendah	6.57	
Anion Gap (meq/L)		
Rata2	18.90±10,4	
Median	20.31	
Tertinggi	44.78	
Terendah	1.40	
Laktat (mg/dL)		
Rerata	9.68±5,33	
Median	10.1	
Tertinggi	17.9	
Terendah	2.0	
Metanol (mg/dL)		
Rerata	6,09±9,55	
Median	4	
Tertinggi	50	
Terendah	0	
Osmolaritas (mOsm/kg)		
Rerata	350.2±29.28	
Median	351.4	
Tertinggi	413.7	
Terendah	305.3	

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan intoksikasi methanol dengan menggunakan pemeriksaan kuantitatif methanol dalam darah (serum) sebagai standar baku emas dengan hasil pemeriksaan laboratorium tidak langsung (analisis gas darah, elektrolit, dan laktat). Sedangkan pemeriksaan kualitatif dinyatakan positif jika ada kandungan methanol dalam darah dan dibandingkan dengan pemeriksaan klinis (anamnese dan pemeriksaan klinis). Pada hasil pemeriksaan kualitatif methanol dalam darah didapatkan 22 subyek positif intoksikasi methanol (75.8%). Berdasarkan diagnosis klinis, subyek yang diduga intoksikasi methanol sebanyak 25 orang (86.2%). Sedangkan pada pemeriksaan kuantitatif didapatkan nilai kadar methanol pada subyek yang dinyatakan positif dari pemeriksaan kualitatif adalah tertinggi 50mg/dL, terendah 0mg/dL, dan rerata 6.10 mg/dL. Tabulasi silang hasil pemeriksaan kualitatif methanol dalam serum dan diagnosis klinis disajikan pada Tabel 5.2.

5.2. Hubungan diagnosis klinis dan hasil pemeriksaan kualitatif methanol dalam serum

Pada tabel 5.2 dapat dilihat bahwa proporsi subyek yang diduga positif berdasarkan diagnosis klinis tidak berbeda pada kelompok dengan hasil pemeriksaan methanol negatif (85.7%) dan methanol positif (86.4%). Hasil uji menggunakan Fisher's Exact test didapatkan hasil $p = 0,692$ atau lebih besar dari $\alpha = 0,05$, sehingga dinyatakan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna sehingga dapat dinyatakan tidak ada perbedaan yang bermakna hasil pemeriksaan menggunakan diagnosis klinis dan pemeriksaan kadar methanol dalam darah.

Jika dilanjutkan dengan analisis menggunakan uji diagnostik, maka didapatkan diagnosis klinis intoksikasi methanol yang dijalankan di IGD RSSA memiliki nilai sensitivitas sebesar 86,4% dan nilai prediksi positif sebesar 76% sehingga dapat dikatakan bahwa diagnosis klinis memiliki kemampuan yang baik untuk mendeteksi adanya intoksikasi methanol. Namun, nilai spesifitasnya hanya sebesar 14,3% dan nilai prediksi negatif sebesar 25% yang berarti diagnosis klinis yang digunakan tidak cukup baik untuk menyingkirkan bahwa yang tidak mengalami intoksikasi methanol (berdasarkan diagnosis klinis) memang betul tidak mengalami intoksikasi (kemungkinan *false negative* lebih besar).

Tabel 5.2 Tabulasi silang Uji kualitas Methanol dengan Diagnosis Klinis

		Methanol		Total
		Negatif	Positif	
Klinis	Negatif	1 (14.3%)	3 (13.6%)	4 (13.8%)
	Positif	6 (85.7%)	19 (86.4%)	25 (86.2%)
Total		7 (100%)	22 (100%)	29 (100%)

5.3. Hubungan hasil pemeriksaan laboratorium (pH, laktat, anion gap, dan osmolaritas) dan pemeriksaan kualitatif methanol dalam serum

Hasil uji distribusi data menggunakan Shapiro Wilk test didapatkan terdapat 2 variabel yang tidak berdistribusi normal yaitu Metanol dan Laktat dengan nilai $p < 0,05$ sehingga dilakukan uji korelasi Spearman. Perhitungan dari uji tersebut dapat dilihat pada tabel 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Hasil uji korelasi kadar methanol dengan pH, Laktat, anion gap dan osmolaritas menggunakan korelasi Spearman

	Koefisien korelasi	Nilai p
pH	-0.725	<0.001
Laktat	0.461	0.012
Anion gap	0.633	<0.001
Osmolaritas	0.457	0.013

Tabel 5.3 menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara kadar methanol serum dengan pH, laktat, anion gap dan osmolaritas. Kekuatan hubungan kadar methanol serum dengan pH dan anion gap tergolong kuat, sedangkan kekuatan hubungan kadar methanol serum dengan laktat dan osmolaritas tergolong cukup. Kadar methanol serum berbanding terbalik dengan nilai pH yang artinya semakin tinggi kadar methanol serum maka nilai pH dalam darah subyek semakin kecil.

BAB VI PEMBAHASAN

Keracunan metanol seringkali terjadi akibat konsumsi campuran minuman beralkohol atau istilah lokalnya “oplosan” yang mengandung metanol. Sering kali terjadi kesalahan persepsi bahwa metanol dianggap sama dengan etanol. Banyaknya laporan kasus kematian sebagai akibat dari keracunan metanol menandakan bahwa kadar metanol yang diminum cukup tinggi. Selama ini klinisi, terutama yang bekerja di daerah perifer atau di fasilitas pelayanan kesehatan primer, seringkali menegakkan diagnosis berdasarkan adanya anamnesis riwayat minum-minuman keras dan disertai keluhan dan/atau gejala klinis yaitu mata kabur dan/atau penurunan kesadaran. Tantangan muncul ketika pasien yang dibawa atau datang ke IGD tidak disertai adanya riwayat penyakit yang jelas baik itu karena pasien tidak mau mengaku atau kondisi pasien tidak diketahui oleh pengantar/keluarga (misal pada remaja yang kos atau orang yang bekerja diluar kota). Pada kasus-kasus dimana riwayat dan gejala klinis tidak spesifik maka perlu adanya tambahan pemeriksaan penunjang dalam hal ini pemeriksaan laboratorium. Permasalahan yang muncul sampai saat ini adalah pemeriksaan laboratorium langsung yaitu penentuan kadar metanol dalam darah atau penentuan kadar asam Format dalam darah memerlukan pemeriksaan dengan alat khusus yang sangat jarang ditemukan dan biayanya cukup mahal, sehingga perlu pemeriksaan laboratorium alternatif yang lebih praktis dan terjangkau.

Pemeriksaan laboratorium tidak langsung yang dipilih oleh peneliti dalam hal ini adalah analisis gas darah, gula darah, BUN, serum kreatinin, elektrolit dan laktat. Ketiga pemeriksaan laboratorium ini relatif lebih mudah tersedia di rumah sakit dibandingkan dengan pemeriksaan kadar metanol serum atau asam format. Dari pemeriksaan analisis gas darah dapat dilihat nilai pH dan HCO_3^- , sedangkan nilai elektrolit akan digunakan untuk menghitung nilai *anion gap*. Kadar gula darah, BUN dan kadar Natrium akan digunakan untuk menghitung osmolaritas serum darah.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di IGD RSUD dr. Saiful Anwar Malang, didapatkan bahwa pasien yang memenuhi kriteria diagnosis diduga keracunan paling banyak mengalami keluhan penurunan kesadaran (41%) diikuti mata rabun mendadak (27%), sedangkan yang menderita keluhan dua-duanya sebanyak 17%. Hal ini sesuai dengan referensi (Tintinalli, White, Osterloh, Hofman dan lain-lain) yang menyebutkan bahwa organ yang menjadi target utama kerusakan akibat metanol adalah saraf mata dan otak. Asam format akan merusak secara langsung bagian distal/orbital saraf mata. Sedangkan pada otak, kerusakan terjadi pada basal ganglia. Kerusakan yang ditimbulkan oleh asam format akan menyebabkan gangguan penglihatan (mata kabur) dan penurunan kesadaran.

Berdasarkan Biro Pusat Statistik yang dimaksud usia produktif adalah antara 15-64 tahun. Pada penelitian ini pasien yang datang atau dirujuk ke rumah sakit RSUD dr. Saiful Anwar Malang dengan diagnosis awal curiga keracunan intoksikasi metanol sebagian besar berada pada rentang usia tersebut dengan usia termuda 16 tahun dan usia tertua adalah 60 tahun. Ini sesuai dengan data survei yang dilakukan oleh RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) pada tahun 2007 mengenai prevalensi peminum alkohol, disebutkan bahwa prevalensi tertinggi pada usia antara 15-24 tahun dan semakin menurun dengan bertambahnya usia. Prevalensi terendah pada usia dibawah 15 tahun dan diatas 75 tahun.

Data penelitian menunjukkan bahwa hampir seluruh pasien berjenis kelamin pria (82%). Hal ini sesuai dengan survei yang dilakukan oleh RISKESDAS pada tahun 2007 mengenai preferensi peminum alkohol di 27 provinsi di Indonesia yang menunjukkan bahwa sebagian besar prevalensi pada laki-laki lebih tinggi. Prevalensi yang lebih tinggi pada peminum alkohol juga ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan secara global di dunia oleh Wilsnack dkk pada tahun 2009. Perbedaan prevalensi pada gender ini dikarenakan adanya faktor sosial budaya dan tingkat ekonomi. Perempuan akan mendapat citra yang negatif jika meminum alkohol (Suhardi, 2011) dan faktor lain seperti kehamilan (Wilsnack, 2009).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa keluhan terbanyak pada pasien adalah penurunan kesadaran dan penglihatan kabur tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara temuan diagnosis klinis dengan hasil kualitatif pemeriksaan

metanol serum. Untuk mendapatkan penjelasan yang lebih rinci mengenai hubungan diagnose klinis dan kadar kualitatif metanol maka dilakukan uji diagnostik. Hasilnya menunjukkan bahwa diagnosis klinis, bila positif, akan memiliki nilai diagnosik yang baik untuk mendeteksi adanya intoksikasi metanol tetapi bila negative, memiliki kelemahan yaitu kemungkinan terjadinya *false negatif* lebih besar. Dari dua uji terhadap diagnosis klinis ini maka dampaknya adalah, jika hanya mengandalkan gejala klinis saja adalah akan banyak pasien yang tidak terdiagnosis keracunan metanol jika tidak muncul gejala klinis penglihatan kabur dan/atau penurunan kesadaran, padahal gejala klinis ini muncul pada tahapan yang sudah terlambat sehingga penanganan akan jauh lebih sulit dan komplikasinya semakin banyak.

Dalam pemeriksaan laboratorium, pH diukur dengan satuan angka, makin asam kondisi darah maka makin kecil angka tersebut dan sebaliknya makin basa kondisi suatu darah, angka pH akan semakin besar. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar pH dengan kadar metanol secara terbalik. Hubungan kadar Metanol dan pH menunjukkan hubungan yang negatif atau meningkatnya kadar Metanol akan makin menurunkan kadar pH pasien. Hal ini bisa terjadi karena metabolisme metanol akan menghasilkan asam format dan formaldehid yang merupakan toksik kuat dan menyebabkan kondisi asidosis metabolik berat (Hofman, 2007). Makin tinggi kadar metanol akan menyebabkan makin tinggi kadar metabolit yang dibentuk yaitu asam formaldehid dan asam format sehingga makin asidosis darah tersebut. Beratnya asidosis yang terjadi maka akan ditunjukkan dengan nilai pH yang semakin turun.

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara nilai *Anion Gap* dengan kadar serum metanol. Kita mengetahui bahwa Kation dalam serum darah akan diseimbangkan dengan anion. Pada pemeriksaan laboratorium, tidak semua kation dan anion dapat diukur. Kadar kation biasanya lebih tinggi dari anion yang terukur. Kation serum yang dapat diukur adalah Na^+ sedangkan Anion yang dapat diukur adalah Cl^- dan HCO_3^- . perbedaan pengukuran antara kation dan anion tersebut disebut *Anion Gap (AG)*. AG ini kebanyakan terdiri dari protein serum, fosfat, sulfat, asam organik dan asam keto terkonjugasi (Tintinalli, 2016). Asam format dan asam formaldehid yang

merupakan hasil metabolit metanol merupakan asam organik sehingga makin tinggi kadar metanol maka makin tinggi juga kadar asam format dan asam formaldehid yang terbentuk dan ini akan meningkatkan kadar *Anion Gap*.

Penelitian ini menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara kadar laktat dengan kadar metanol serum. Ada dua proses yang menyebabkan kadar laktat meningkat, yaitu: pertama, Hofman (2007) menyebutkan bahwa asam format yang masuk ke level seluler akan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga metabolisme yang terjadi adalah metabolisme anaerobic dan akan menghasilkan laktat. Kedua, karena adanya peningkatan rasio NADH/NAD⁺ yang mendorong konversi piruvate menjadi laktat (Mycyk, 2015).

Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai osmolaritas berbanding lurus dengan kadar metanol serum. Pada pasien intoksikasi metanol akan terjadi peningkatan *osmolal gap* karena molekul aktif metanol ikut menjadi faktor penentu peningkatan *osmolal gap* tersebut. Pada penghitungan *osmolal gap* diperlukan pemeriksaan osmolaritas serum yang sangat jarang dimiliki oleh rumah sakit, oleh sebab itu pada penelitian ini yang diukur adalah osmolaritas serum hitung (melalui rumus $Osm = [2 \times Na] + BUN + 2,8 [glukosa + 18] + (metanol/3,2) + (etanol/4,6)$) (Tintinalli, 2016). Selain alasan tidak adanya pemeriksaan osmolaritas serum langsung, Cohen juga menyebutkan bahwa 1 milligram/dL (0.3 mmol/L) metanol akan meningkatkan osmolaritas serum sebesar 0,34 mOsm/kg H₂O.

Tintinalli menyebutkan bahwa *Anion Gap* yang tinggi (*High Anion Gap Metabolic Acidosis/HAGMA*) dan keluhan pasien (mata rabun dan penurunan kesadaran) dapat membantu klinisi untuk menegakkan diagnosis intoksikasi metanol. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa diagnosis tidak dapat atau kurang kuat ditegakkan jika hanya berdasarkan kondisi klinis saja dan diperlukan tambahan pemeriksaan laboratorium tidak langsung (BGA, elektrolit, laktat). Pemeriksaan tidak langsung ini menunjukkan korelasi yang signifikan dengan kadar kuantitas metanol serum. Pemeriksaan tidak langsung ini tidak hanya *Anion Gap* saja tetapi juga kadar pH, laktat dan osmolaritas serum. Dibandingkan dengan pemeriksaan laboratorium langsung (pemeriksaan kadar metanol), maka pemeriksaan laboratorium tidak langsung biayanya lebih murah dan lebih mudah

dilakukan. Selain itu, pada beberapa kasus, pasien keracunan metanol datang tanpa ada anamnesa yang jelas sehingga membutuhkan pemeriksaan penunjang tambahan selain gejala klinis. Dalam kondisi inilah pemeriksaan laboratorium tidak langsung akan sangat membantu dalam penegakan diagnosis intoksikasi metanol dan penanganannya akan lebih cepat dan mudah dilakukan oleh para klinisi.

Berdasarkan penelitian ini, para klinisi dianjurkan tidak hanya menggunakan diagnosis klinis tetapi juga menggunakan tambahan pemeriksaan penunjang lainnya seperti pH, Laktat, elektrolit (untuk menghitung *Anion Gap*) dan osmolaritas serum untuk membantu menegakkan diagnosis intoksikasi metanol. Riwayat adanya minum minuman keras ditambah dengan gejala klinis rabun dan/atau penurunan kesadaran memang kuat untuk menegakkan diagnosis intoksikasi metanol tetapi jika tidak ada gejala klinis tersebut belum tentu tidak terjadi intoksikasi metanol sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang yaitu analisis gas darah, elektrolit dan laktat.

Yang belum dijelaskan dalam penelitian ini adalah korelasi antara laboratorium sederhana seperti jumlah lekosit (sel darah putih) yang cenderung meningkat (Shadnia, 2013). Selain itu perlu ditambahkan jumlah sampel agar dapat dihitung "*cut off point*" parameter nilai pemeriksaan tidak langsung agar dapat digunakan untuk menyusun suatu standar skor metanol yang pasti akan berguna bagi klinis di daerah terpencil atau yang bekerja di rumah sakit dengan fasilitas terbatas. Pada penelitian ini tidak dapat dijelaskan atau diukur variabel manakah yang paling korelasinya paling kuat karena nilai *p* antar variabel tidak menunjukkan tingkat kekuatan korelasi antar variabel.

Batasan pada penelitian ini adalah tidak dapat menyingkirkan *co ingestion* dengan obat-obatan karena keterbatasan pemeriksaan dan anamnesis dengan pasien dan/atau keluarga. Penelitian ini juga belum dapat menghitung hubungan antara waktu (saat pasien meminum minuman keras dengan saat pertama kali munculnya keluhan atau gangguan klinis) dengan kadar metanol karena sulitnya mendapat data yang akurat mengenai saat pertama kali pasien meminum metanol.

BAB VII**KESIMPULAN DAN SARAN****7.1. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara diagnosis klinis dengan kadar kualitatif methanol serum.
2. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara pemeriksaan laboratorium tidak langsung (kadar Laktat, pH, Anion Gap dan osmolaritas) dengan kadar kuantitatif methanol serum.

7.2 Saran

1. Meningkatkan sosialisasi bahaya minuman oplosan kepada masyarakat.
2. Meningkatkan pelatihan bagi para klinis di fasilitas kesehatan primer dalam menentukan diagnosis keracunan methanol dengan bantuan pemeriksaan penunjang sederhana.
3. Meningkatkan penelitian-penelitian di bidang uji diagnostik keracunan methanol.

DAFTAR PUSTAKA

Dorokhov, Y., 2015, Metabolic Methanol: Molecular Pathways and Physiological Roles, *Physiologi Rev*, Vol.95, p.603-644.

Fulde, 2014, *Emergency Medicine: The Principles of Practice*, 6th ed. Australia, Elsevier, p.64.

Guyton, Arthur., 2006, *A Textbook of Medical Physiology*, Chapter 67: Metabolism of Carbohydrate and Formation of Adenosine, Philadelphia, Elsevier Inc.

Hodgson, E. 2004, *A Textbook Of Modern Toxicologic*, Canada, A John Wiley & Sons, Inc.

Hoffman, R. S., 2007, *Gold Frank Manual Of Toxicologic Emergencies*, USA, The McGraw-Hill Companies, Inc.

Kraut, J. A., 2008. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, vol 3, p.208–225.

Methanol Institute, 2008, *Methanol Safe Handling Fact Sheets*, San Diego, California, USA. Methanol Institute.

Mokhlesi, B., 2007, Adult Toxicology in Critical Care, Part II: Specific Poisonings, *Journal of the American College of Chest Physicians (CHEST)*, p. 897–922.

Mulyadi, M., 2014, *Darurat Miras Oplosan*, Vol. VI, No. 24/II, 9-12, Pusat Pengkajian, Pengolahan Data dan Informasi (P3DI), Sekretariat Jenderal DPR RI.

Mycyk, M. B., 2015, *Harrisons Principles of Internal Medicine: Poisoning and Drug Overdose*, USA, Mc Graw Hill.

Nand, L., 2014, Methyl Alcohol Poisoning: A Manifestation of Typical Toxicity and Outcome, *Journal Of The Association Of Physicians Of India*, vol 62, p. 96.

Osterloh, J. D., 1997, *Case Studies in Environmental Medicine: Methanol Toxicity*, California, U.S. Department Of Health & Human Services.

Raissi, D. J. S., 2010, Ethylene Glycol, Methanol and Isopropyl Alcohol Intoxication, *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 339, p. 276-281.

Rao, N. G., 2010, *Textbook of Forensic Medicine and Toxicology*, India, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.

Rath, A., 2016, *Methanol Poisoning* [Online], France, Inserm US14. Available: <http://www.orpha.net/> [Accessed Juni, 2016 2016].

- Ramsey, M., 1997, Methanol Toxicity, California, DeLima Associates.
- Salocks&Kaley, 2003, Technical Support Document: Toxicology Clandestine Drug Labs/ Methamphetamine, Methanol, Sacramento, Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Shadnia, 2013, Role of Clinical and paraclinical manifestations of methanol poisoning in outcome prediction, Journal of Research in Medical Science, p. 865-869, Dept of Forensic Toxicology, Tehran, Iran.
- Sherman, M., 2014., Lange Medical: Clinical Emergency Medicine, New York, Mc Graw Hill.
- Suhadi, 2011, Preferensi Peminum Alkohol di Indonesia Menurut Riskesdas tahun 2007, Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Buletin Penelitian Kesehatan, vol. 39, no 4, hal 154-164.
- Tintinalli, 2015, Tintinalli's Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide, USA, 7th ed., Mc Graw Hill.
- Tintinalli, 2016, Tintinalli's Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide, USA, 8th ed., Mc Graw Hill Education.
- Triono S., dr., Ph.D, RISKESDAS, 2007, Laporan Nasional, halaman 189, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, Jakarta.
- Vladimir, D. R., 2014, WHO: Global Status Report on Alcohol and Health, Luxemburg, WHO.
- Wilsnack, Richard et al, 2009, Gender and Alcohol Consumption: Patterns from The Multinational Genacis Project, NIH author manuscript, September ; 104(9): 1487-1500, University of North Dakota School of Medicine & Health Sciences, USA.
- White, S. R., 2008, Rosen's Emergency Medicine, Chapter 155: Toxic Alcohols, 8th ed, Philadelphia.
- WHO, 2014, Methanol Poisoning Outbreaks, WHO Secretariat (ed.), Geneva.

LAMPIRAN

I. Uji Chi Square

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.002 ^a	1	.965		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.002	1	.966		
Fisher's Exact Test				1.000	.692
Linear-by-Linear Association	.002	1	.966		
N of Valid Cases	29				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .97.

b. Computed only for a 2x2 table

II. Uji Diagnostik

		Methanol		Total
		Negatif	Positif	
Klinis	Negatif	1 (14.3%)	3 (13.6%)	4 (13.8%)
	Positif	6 (85.7%)	19 (86.4%)	25 (86.2%)
Total		7 (100%)	22 (100%)	29 (100%)

Sensitivitas: $19/22 = 86\%$

Spesitivitas: $1/7 = 14,3\%$

Prediksi nilai positif (PPV): $19/25 = 76\%$

Prediksi nilai negative (NPV): $1/4 = 25\%$

III. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Metanol	.262	29	.000	.584	29	.000
PH	.108	29	.200*	.948	29	.167
Laktat	.175	29	.024	.888	29	.005
AG	.080	29	.200*	.973	29	.645
osmolaritas	.089	29	.200*	.962	29	.359

IV. Uji Korelasi

Correlations

			Metanol	PH	Laktat	AG	Osmolaritas
Spearman's rho	Metanol	Correlation Coefficient	1.000	-.725**	.461*	.606**	.457*
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.012	.000	.013
		N	29	29	29	29	29
	PH	Correlation Coefficient	-.725**	1.000	-.730**	-.773**	-.472**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000	.010
		N	29	29	29	29	29
	Laktat	Correlation Coefficient	.461*	-.730**	1.000	.625**	.545**
		Sig. (2-tailed)	.012	.000	.	.000	.002
		N	29	29	29	29	29
	AG	Correlation Coefficient	.606**	-.773**	.625**	1.000	.587**
Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.	.001	
N		29	29	29	29	29	
Osmolaritas	Correlation Coefficient	.457*	-.472**	.545**	.587**	1.000	
	Sig. (2-tailed)	.013	.010	.002	.001	.	
	N	29	29	29	29	29	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).