



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Intoksikasi Metanol: Pemilihan Tatalaksana Awal

Rista Agustin Margina

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Kasus intoksikasi metanol dapat disertai kematian. Intoksikasi dapat terjadi melalui saluran pencernaan, dapat tidak sengaja atau percobaan bunuh diri, inhalasi berkepanjangan, atau absorpsi melalui kulit. Metanol akan dimetabolisme menjadi asam format yang menyebabkan asidosis metabolik dan toksisitas. Gejala bervariasi, sebanyak 50% kasus melibatkan sistem visual. Tatalaksana awal dengan antidot dapat mencegah komplikasi dan menurunkan angka kematian.

Kata kunci: Fomepizole, intoksikasi metanol.

ABSTRACT

Methanol intoxication caused several outbreaks resulted in numerous deaths in many countries. Intoxication can occur by accidental ingestion or as suicide attempt, prolonged inhalation, or skin absorption. Methanol will be metabolized into formic acid which is responsible for toxicity and metabolic acidosis. Clinical findings may be various but 50% cases will have visual disturbance. Early management with the antidote can prevent complications and reduce mortality rates. **Rista Agustin Margina. Methanol Intoxication: Early Management**

Keywords: Fomepizole, methanol intoxication.

PENDAHULUAN

Metanol merupakan salah satu jenis alkohol yang banyak digunakan dalam berbagai produk industri, seperti pembersih kaca, pengharum ruangan, dan bahan bakar pesawat *aeromodelling*. Metanol tidak berwarna dan hanya sedikit berbau.

Intoksikasi metanol dapat terjadi melalui konsumsi melalui saluran pencernaan, dapat secara tidak sengaja atau percobaan bunuh diri, inhalasi berkepanjangan, atau absorpsi melalui kulit.¹⁻⁷ Konsumsi metanol kebanyakan dari produk minuman keras ilegal yang mengandung metanol kadar tinggi.⁸

EPIDEMIOLOGI

Kasus intoksikasi metanol dapat disertai kematian.⁸ Di Norwegia dilaporkan 17 orang meninggal setelah mengonsumsi metanol 20%.⁹ Berdasarkan laporan *Dutch Poisons Information Centre (DPIC)*, dari tahun 2005-2012, terjadi sekitar 800 kasus paparan

metanol yang sebagian besar konsumsi langsung per oral.⁸ Kasus intoksikasi metanol di Amerika Serikat sangat jarang, berkisar 1000-2000 kasus per tahun (sekitar 1% seluruh kasus intoksikasi).^{1,2,8}

PATOFISIOLOGI

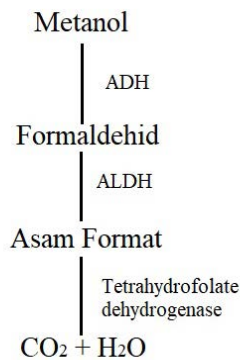
Alkohol dapat larut sempurna dalam air, dapat masuk hampir ke semua sel, kecuali adiposit, dan bersifat toksik pada semua jenis sel. Metabolisme alkohol menghasilkan aldehid, yang juga bersifat larut dalam air dan sangat toksik. Semua jenis alkohol dapat menyebabkan intoksikasi bila diminum dalam jumlah cukup banyak, namun yang paling sering menyebabkan intoksikasi adalah isopropanol, etilen glikol, dan metanol.¹ Setelah ingesti per oral, metanol akan diserap secara cepat oleh mukosa saluran cerna dan mencapai kadar puncak dalam plasma setelah 30-60 menit. Metanol akan dimetabolisme di hepar. Eliminasi hepatik memiliki waktu paruh 14 hingga 18 jam tanpa terapi. Jika

proses oksidasi di hepar terhambat, eliminasi metanol akan beralih melalui rute renal dan pulmoner, dengan waktu paruh memanjang menjadi 48 hingga 54 jam.^{1,2,9,10}

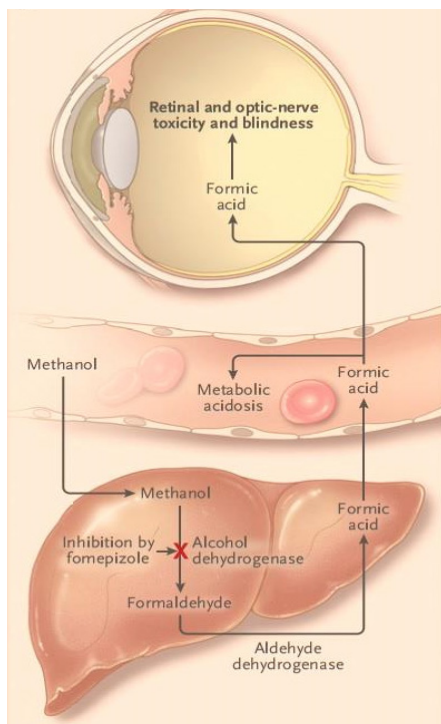
Metanol sendiri tidak mengakibatkan efek samping, melainkan hasil produk metabolismenya. Metanol akan dimetabolisme menjadi formaldehid oleh *alcohol dehydrogenase* (ADH), dan formaldehid akan dioksidasi menjadi asam format oleh *aldehyde dehydrogenase* (ALDH) di hepar. Asam format merupakan produk metabolit utama yang berperan menyebabkan asidosis metabolik dan toksisitas pada intoksikasi metanol. Asam format akan menghambat mitokondria sitokrom c oksidase, sehingga akan timbul hipoksia jaringan dan memicu terjadinya asidosis metabolik. Pada fase lebih lanjut, laktat akan menjadi lebih berperan karena respirasi aerob seluler terhambat memicu timbulnya glikolisis anaerob dan berkembangnya asidosis laktat.⁴⁻⁶ Asam



format akan dimetabolisme menjadi karbondioksida dan air tergantung konsentrasi *tetrahydrofolate* di hepar.^{1-3,7} Meskipun lokasi primer metabolisme metanol adalah di hepar, sebagian kecil proses metabolisme juga terjadi di retina. Adanya asam format di retina dapat menjadi faktor toksisitas metanol terhadap retina menimbulkan gangguan penglihatan.⁴



Gambar 1. Metabolisme metanol⁷



Gambar 2. Proses metabolisme metanol hingga masuk ke retina⁴

KLINIS

Awitan gejala klinis dan kelainan hasil laboratorium sangat dipengaruhi oleh kecepatan terbentuknya asam format. Gejala klinis bervariasi dan berhubungan dengan jumlah konsumsi metanol dan rute paparannya. Perubahan status mental akan

timbul pada 6-24 jam pertama, tetapi dapat timbul pada 72-96 jam bila dikonsumsi bersamaan dengan etanol. Gejala lebih berat cenderung pada paparan metanol melalui ingesti atau konsumsi per oral karena jumlah konsumsi yang besar.^{1,2,6} Dosis letal metanol murni diperkirakan 1-2 mL/kgBB. Beberapa kasus melaporkan bahwa kebutaan permanen dan kematian dapat terjadi pada konsentrasi metanol 0,1 mL/kgBB.^{3,8}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Untuk konfirmasi diagnosis, pengukuran kadar metanol dalam darah menggunakan kromatografi gas sangat penting, namun pemeriksaan ini memerlukan waktu beberapa hari dan tidak tersedia di semua fasilitas kesehatan.^{1-3,5,11}

Osmolalitas serum dan *anion gap* serum dapat mendeteksi kasus intoksikasi metanol.^{1,2,10} Serum osmolalitas akan meningkat signifikan segera setelah konsumsi metanol. Peningkatan *gap* osmolalitas serum pada fase awal intoksikasi terjadi karena akumulasi metanol dalam plasma darah. Setiap peningkatan konsentrasi metanol sebesar 10 mg/dL akan menyebabkan peningkatan

osmolalitas sebesar 3 mOsm/L.^{1,2,5} Peningkatan *gap* osmolalitas lebih atau sama dengan 20 mOsm/L dikatakan spesifik untuk alkohol.³

Penghitungan estimasi osmolalitas secara sederhana dapat dilakukan dengan rumus:^{2,11}

$$\text{Osm} = 2(\text{Na}^+) + \text{BUN}/2,8 + \text{Glukosa}/18$$

Anion gap serum dapat sedikit meningkat dan HCO_3^- serum menurun minimal pada fase awal intoksikasi. Dengan berjalannya proses metabolisme metanol, osmolalitas serum meningkat minimal, *anion gap* dapat meningkat signifikan disertai penurunan HCO_3^- serum. Akumulasi asam format akan menyebabkan asidosis metabolik dengan *anion gap* tinggi dengan pH darah 6,8-7,3. Pada pasien yang juga minum etanol bersamaan dengan metanol, dapat mengalami ketoasidosis.^{1-3,5}

Pemeriksaan kadar elektrolit serum, BUN, glukosa, amilase, fungsi hati, analisis gas darah, termasuk keton urin dan darah, juga penting pada kondisi intoksikasi erat. Foto toraks dan elektrokardigafi merupakan pemeriksaan dasar. Pada kasus dengan gejala neurologis

Tabel 1. Manifestasi klinis intoksikasi metanol¹⁻³

Fase Awal (belum terbentuk metabolit toksik, gejala cenderung ringan)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Euforia ringan ■ Gejala seperti keadaan mabuk 						
Fase Laten (dimulai 6-30 jam setelah konsumsi, sudah terbentuk metabolit toksik)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Neurologi</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Penurunan kesadaran: konfusi, stupor, hingga koma ■ Nyeri kepala hebat ■ Kejang ■ Demensia ■ Polineuropati ■ Nekrosis putamen ditandai dengan sindrom ekstrapiramidal serupa Parkinson ■ Ensefalopati </td> </tr> <tr> <td>Oftalmologi (pada 50% pasien dengan konsumsi metanol jumlah besar)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Pandangan kabur ■ Fotofobia ■ Halusinasi visual (seperti bersalju) ■ Kebutaan reversibel ■ Pupil dilatasi, tidak responsif terhadap cahaya dengan hiperemi diskus optikus, nistagmus, edema papil, edema retina, dan perdarahan ■ Buta permanen </td> </tr> <tr> <td>Gastroenterologi</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mual, muntah ■ Nyeri abdomen ■ Diare ■ Gangguan fungsi hepar ■ Pendarahan gastrointestinal ■ Gejala pankreatitis </td> </tr> </table>	Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> ■ Penurunan kesadaran: konfusi, stupor, hingga koma ■ Nyeri kepala hebat ■ Kejang ■ Demensia ■ Polineuropati ■ Nekrosis putamen ditandai dengan sindrom ekstrapiramidal serupa Parkinson ■ Ensefalopati 	Oftalmologi (pada 50% pasien dengan konsumsi metanol jumlah besar)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pandangan kabur ■ Fotofobia ■ Halusinasi visual (seperti bersalju) ■ Kebutaan reversibel ■ Pupil dilatasi, tidak responsif terhadap cahaya dengan hiperemi diskus optikus, nistagmus, edema papil, edema retina, dan perdarahan ■ Buta permanen 	Gastroenterologi	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mual, muntah ■ Nyeri abdomen ■ Diare ■ Gangguan fungsi hepar ■ Pendarahan gastrointestinal ■ Gejala pankreatitis
Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> ■ Penurunan kesadaran: konfusi, stupor, hingga koma ■ Nyeri kepala hebat ■ Kejang ■ Demensia ■ Polineuropati ■ Nekrosis putamen ditandai dengan sindrom ekstrapiramidal serupa Parkinson ■ Ensefalopati 						
Oftalmologi (pada 50% pasien dengan konsumsi metanol jumlah besar)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pandangan kabur ■ Fotofobia ■ Halusinasi visual (seperti bersalju) ■ Kebutaan reversibel ■ Pupil dilatasi, tidak responsif terhadap cahaya dengan hiperemi diskus optikus, nistagmus, edema papil, edema retina, dan perdarahan ■ Buta permanen 						
Gastroenterologi	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mual, muntah ■ Nyeri abdomen ■ Diare ■ Gangguan fungsi hepar ■ Pendarahan gastrointestinal ■ Gejala pankreatitis 						
Gejala Lain	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dispnea dan hiperventilasi (napas Kussmaul) sebagai manifestasi asidosis metabolik berat ■ Hipotensi dan gangguan fungsi jantung ■ Depresi napas dan menyebabkan kematian 						



menonjol, dilakukan *CT scan*.^{1,2}

TATALAKSANA

Prinsip umum terapi intoksikasi alkohol antara lain:^{1,2}

1. Kumbah lambung, induksi emesis, atau menggunakan karbon aktif untuk mengeliminasi alkohol dari saluran cerna dilakukan dalam 30-60 menit setelah minum alkohol.
2. Etanol atau *fomepizole* untuk menghambat atau mencegah pembentukan produk toksik dari alkohol. Kadar alkohol dalam darah dan osmolalitas perlu diukur.
3. Dialisis bermanfaat untuk ekskresi alkohol yang belum dimetabolisme, sangat bermanfaat untuk mengatasi kondisi asidosis metabolik.

Saat ini, dua jenis antidot dapat digunakan untuk menghambat metabolisme yang dimediasi ADH, sehingga dapat mengurangi pembentukan metabolit toksik; **etanol** bersifat kompetitif terhadap ADH, dan **fomepizole** merupakan *inhibitor* ADH. Di Amerika dan Eropa, *fomepizole* sudah menjadi lini pertama terapi intoksikasi metanol dan etilen glikol.^{4,8,9,11} Namun, etanol masih sering digunakan karena lebih tersedia dan pengalaman yang lebih banyak.^{3,5}

Selain prinsip penanganan di atas, tatalaksana umum juga penting. Cairan intravena, ventilasi mekanik, natrium bikarbonat, dan obat-obatan vasopresor diindikasikan untuk kasus intoksikasi berat. Natrium bikarbonat direkomendasikan pada asidosis metabolik berat dengan pH darah $\leq 7,3$ untuk mengatasi kondisi dan meningkatkan ekskresi format dari ginjal.^{1-3,9,11} Asam folat dapat meningkatkan metabolisme asam format menjadi karbondioksida dan air oleh *tetrahydrofolate synthase*, sehingga dapat digunakan untuk terapi intoksikasi metanol. *Tetrahydrofolate synthase* merupakan enzim bersifat dependen terhadap cadangan folat. Dosis rekomendasi adalah 1 mg/kgBB dengan dosis maksimum 50 mg; diberikan tiap 6 jam secara intravena sampai asidosis metabolik teratasi.^{3,11}

PROGNOSIS

Prognosis kasus intoksikasi metanol lebih dikaitkan dengan derajat asidosis dibandingkan dengan konsentrasi metanol dalam darah itu sendiri. Prognosis buruk ditandai dengan asidosis metabolik berat (pH

$\leq 7,00$), syok kardiovaskular, kejang, dan koma. Adanya *gap* osmolaritas dan *gap* anion yang besar, serta pH rendah ($< 7,22$) berhubungan dengan peningkatan mortalitas, pH memiliki

Tabel 2. Kriteria inisiasi terapi antidot pada intoksikasi metanol^{3,4,7,8,11}

1	Kadar konsentrasi metanol plasma lebih dari 20 mg/dL atau 6,2 mmol/L atau
2	Riwayat konsumsi metanol dalam jumlah yang dinyatakan toksik dan menimbulkan <i>gap</i> osmolalitas lebih dari 10 mOsm/L atau
3	Dicurigai mengonsumsi metanol disertai minimal 2 kriteria ini: <ul style="list-style-type: none"> ■ pH arteri kurang dari 7,3 ■ Kadar bikarbonat serum kurang dari 20 mmol/L ■ <i>Gap</i> osmolalitas lebih dari 10 mOsm/L

Tabel 3. Rekomendasi dosis *fomepizole* untuk terapi intoksikasi metanol^{3,8}

1	Untuk pasien yang tidak menjalani hemodialisis: <ul style="list-style-type: none"> ■ Dosis awal (jam ke-0) adalah 15 mg/kg, diikuti 10 mg/kg pada jam ke-12, ke-24, dan ke-36 ■ Setelah 48 jam, dosis <i>fomepizole</i> harus ditingkatkan menjadi 15 mg/kg setiap 12 jam*
2	Untuk pasien hemodialisis, ada dua protokol: <ul style="list-style-type: none"> ■ Dosis sama, namun pada rentang waktu berbeda, yaitu 6 jam setelah pemberian pertama, dan setiap 4 jam setelahnya* ■ Setelah dosis awal, dilanjutkan dengan pemberian cairan intravena 1-1,5 mg/kg/jam kontinyu

*Semua dosis diberikan intravena selama 30 menit

Tabel 4. Rekomendasi dosis etanol untuk terapi intoksikasi metanol^{3,8}

Dosis awal 0,6-1,0 g/kgBB intravena (7,5-12,5 mL etanol 10% dalam glukosa/kgBB) atau 2,5 mL/kgBB etanol 40% oral
Dosis pemeliharaan: <ul style="list-style-type: none"> ■ Anak-anak: etanol 10% dalam glukosa, 0,8 mL/kg/jam ■ Dewasa (bukan peminum): etanol 10% dalam glukosa, 1,4 mL/kg/jam ■ Peminum alkohol: etanol 10% dalam glukosa, 2,0 mL/kg/jam
Dosis pemeliharaan selama hemodialisis: (ditambahkan etanol 10% dalam glukosa 1,9 mL/kg/jam)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anak-anak: etanol 10% dalam glukosa, 2,7 mL/kg/jam ■ Dewasa (bukan peminum): etanol 10% dalam glukosa, 3,3 mL /kg/jam ■ Peminum alkohol: etanol 10% dalam glukosa, 3,9 mL/kg/jam

Target konsentrasi etanol dalam darah adalah 1000-1500 mg/L

Tabel 5. Perbandingan *fomepizole* dan etanol untuk terapi intoksikasi metanol^{7,8}

	<i>Fomepizole</i>	Etanol
Keuntungan	<ul style="list-style-type: none"> ■ Afinitas terhadap ADH lebih tinggi ■ Efek samping minimal ■ Tidak diperlukan pemantauan kadar <i>fomepizole</i> darah berkala ■ Perawatan di ruang intensif tidak perlu ■ Dapat mengurangi kebutuhan hemodialisis, meskipun diperlukan waktu observasi lebih lama karena peningkatan waktu paruh metanol 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Harganya murah ■ Tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan ■ Digunakan sebagai antidot tradisional sehingga lebih banyak diteliti
Kerugian	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mahal ■ Tidak seluruhnya tersedia di fasilitas kesehatan ■ Waktu penyimpanan terbatas (~3 tahun) ■ Pengalaman dokter dengan <i>fomepizole</i> lebih sedikit 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Afinitas terhadap ADH lebih rendah dibanding <i>fomepizole</i> ■ Efek samping yang sering, seperti depresi sistem saraf pusat, hipoglikemia, dan hepatotoksik ■ Diperlukan perawatan di ruang intensif ■ Perlu pemantauan ketat kadar etanol dan glukosa dalam darah

Tabel 6. Indikasi hemodialisis untuk terapi intoksikasi metanol ^{3,5}

American Academy of Clinical Toxicology Practice Guideline (2002)	Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup (2015)
<ul style="list-style-type: none"> ■ pH $< 7,25 - 7,35$ atau ■ Terdapat tanda dan gejala visual atau ■ Penurunan tanda vital saat perawatan di ruang intensif atau ■ Gagal ginjal atau ■ Ketidakseimbangan elektrolit yang tidak responsif dengan terapi awal atau ■ Konsentrasi metanol serum > 50 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> ■ pH $< 7,15$ ■ Gangguan visual berat atau ■ Koma atau ■ Perburukan tanda vital saat perawatan di ruang intensif atau ■ Gagal ginjal atau ■ Konsentrasi metanol serum ■ > 70 mg/dL dengan <i>fomepizole</i> ■ > 60 mg/dL dengan etanol ■ > 50 mg/dL tanpa <i>inhibitor</i>



nilai prediktor paling tinggi. Derajat asidosis dikatakan menentukan prognosis kelainan visual pada kasus intoksikasi metanol.³

PENUTUP

DAFTAR PUSTAKA

1. Burhan N. Intoksikasi alkohol. In: Setyohadi B, Nasution SA, Arsana PM, editors. EIMED PAPDI kegawatdaruratan penyakit dalam. 3rd ed. Vol 2. Jakarta: Interna Publishing; 2016.
2. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:208-25.
3. Ekka M, Aggarwal P. Toxic alcohol. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2015;20(1):38-45.
4. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *NEJM*. 2009;360:2216-23.
5. Kraut JA. Approach to the treatment of methanol intoxication. *AJKD*. 2016;68(1):161-7.
6. Karaoglu U, Sanhan A, Bulut M. A rare case of transdermal methanol intoxication. *J Emerg Med Case Rep [Internet]*. 2016. Available from: <http://www.jemcr.org/sayilar/231/buyuk/3-A%20Rare%20Case%20of%20Transdermal.pdf>
7. Mccartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81(2):505-15.
8. Rietjens SJ, Delange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: Which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Netherland J Med*. 2014;72(2):73-9.
9. Nand L, Chander S, Kashyap R, Gupta D, Jhobta A. Methyl alcohol poisoning: A manifestation of typical toxicity and outcome. *JAPI*. 2014;62:756-9.
10. Spalding CT, Briones F, Tzamaloukas AH. Outcomes of severe methanol intoxication treated with hemodialysis: Report of seven cases and review of literature. *Hemodial Int*. 2002;6:20-5.
11. Megarbane B. Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: Focus on fomepizole. *Open Access Emerg Med*. 2010;2:67-75.