

Visual Acuity of Methanol Intoxicated Patients Before and After Hemodialysis, Methylprednisolone and Prednisone Therapy

AA Mas Putrawati Triningrat¹, Ni Made Kartika Rahayu¹, IB Putra Manuaba²

¹ Department of Ophthalmology Faculty of Medicine Udayana University/Sanglah General Hospital, Bali

² Faculty of Mathematic and Basic Science, Udayana University, Bali

ABSTRACT

Methanol intoxication is intoxication because of methanol consumption causing symmetrical optic neuropathy, metabolic acidosis and death. The mechanism of methanol toxicity has closely been linked to the effect of formic acid from methanol by alcohol dehydrogenase. The aim of this study is to investigate the relationship of visual acuity in methanol intoxication before and after hemodialysis, methylprednisolone and prednisone therapy. This study was a retrospective descriptive study to sixteen subjects. Each subject was treated with hemodialysis and methylprednisolone 1000 mg/day intravenous for three days, continued with prednisone 1mg/kgbw/day for 11 days. Visual acuity and optic nerve were observed on the first, second, third, and seventh day. The larger proportion were males (94%). The mean age was 28.8 ± 8.7 years. The onset to hospital was 29.2 ± 13.3 hours after methanol intoxication. Visual acuity at the first hospitalized was 1.42 ± 0.36 logMAR on the right eye and 1.45 ± 0.37 logMAR on the left one and blood pH was 7.18 ± 0.06 . Optic nerve was hyperemia. Started from the second day of therapy, significant change on visual acuity was on right ($p = 0.004$; $p = 0.001$, $p = 0.001$ Wilcoxon test) and the left eye ($p = 0.004$; $p = 0.002$; $p = 0.001$; Wilcoxon test). No significant change in optic nerve was found. A significant visual acuity improvement is found after hemodialysis, methylprednisolone and prednisone therapy. The optic nerve is hiperemia, and bilateral simetric.

Key words: Methanol intoxication; toxic optic neuropathy; hemodialysis, methylprednisolone, prednisone

Correspondence: Ni Made Kartika Rahayu, c/q: Department of Ophthalmology Faculty of Medicine Udayana University, Bali. Email: kartikamata@yahoo.com. Telp. +62-361-244364. Fax: +62-361-244364.

PENDAHULUAN

Keracunan metanol adalah keracunan akibat mengkonsumsi metanol yang dapat mengakibatkan gangguan pada papil saraf optik secara simetris, asidosis metabolik dan bahkan kematian.¹⁻² Metanol merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH_3OH , berat molekul 32,04 g/mol dan titik didih $64,5^\circ \text{C}$ (147°F). Zat ini bersifat ringan, mudah menguap, tak berwarna, mudah terbakar, beracun dan berbau khas.¹⁻² Metanol digunakan secara luas pada industri mobil sebagai larutan pembersih kaca mobil, bahan anti beku, dan bahan campuran untuk bahan bakar.³⁻⁴

Kasus keracunan metanol di Amerika sangat jarang ditemukan, yaitu 1% dari total kasus keracunan.⁴ Di Inggris dan Norwegia juga merupakan kasus yang sangat jarang dijumpai.³ Kasus keracunan metanol yang terjadi selama

bulan Juni 2009 sampai bulan Mei 2010 di RSUP Sanglah sebanyak 76 kasus atau 18% dari total kasus keracunan di RSUP Sanglah, sebanyak 39 kasus diantaranya meninggal.

Keracunan metanol disebabkan karena oksidasi metanol oleh enzim dehidrogenase alkohol menjadi formaldehid, dan selanjutnya dimetabolisme menjadi asam format oleh dehidrogenase formaldehid. Asam format merupakan metabolit toksik yang berperan pada terjadinya gangguan tajam penglihatan, asidosis metabolik, kebutaan dan kematian pada penderita keracunan metanol. Gejala awal keracunan metanol adalah gangguan pada tajam penglihatan. Gangguan tajam penglihatan umumnya terjadi dalam 18 sampai 24 jam setelah minum/ terpapar metanol. Dampak keracunan metanol pada setiap orang sangat bervariasi, dengan *minimum lethal dose* antara 300 sampai 1000 mg/kgbb. Dosis minimum yang mengakibatkan kebutaan

belum diketahui, namun pernah dilaporkan kebutaan terjadi setelah minum metanol sedikitnya 4 ml.^{5,6}

Penatalaksanaan keracunan metanol antara lain dengan hemodialisis dan metilprednisolon 1000 mg/hr selama 3 hari berturut-turut dan dilanjutkan dengan prednison 1 mg/kgbb/hari selama 11 hari selanjutnya dosis diturunkan sesuai kondisi klinis.⁷ Tujuan hemodialisis adalah menghilangkan kadar metanol dari tubuh penderita dan untuk mengeliminasi asam format.⁴⁻⁵ Hemodialisis dilakukan bila kadar metanol dalam darah lebih dari 50 mg/dL atau bila pH darah kurang dari 7,35. Pemberian metilprednisolon dan prednison bertujuan untuk mengurangi edema papil saraf optik yang terjadi pada fase akut sehingga diharapkan mencegah terjadinya kebutaan.⁷⁻⁸

Data penderita neuropati optik toksik karena keracunan metanol di RSUP Sanglah belum ada. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas dan memperhatikan bahwa belum ada data penderita neuropati optik toksik karena keracunan metanol di RSUP Sanglah maka dapat dirumuskan permasalahan: apakah ada hubungan antara tajam penglihatan penderita keracunan metanol sebelum dan sesudah terapi dengan hemodialisis, metilprednisolon dan prednison di RSUP Sanglah selama bulan Juni 2009 sampai Mei 2010?

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan tajam penglihatan penderita keracunan metanol sebelum dan sesudah terapi hemodialisis, metilprednisolon dan prednison yang datang ke RSUP Sanglah selama bulan Juni 2009 sampai bulan Mei 2010.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif yang dilakukan berdasarkan catatan medik penderita keracunan methanol. Tempat penelitian dilakukan di RSUP Sanglah. Waktu penelitian dilakukan selama 1 tahun antara tanggal 1 Juni 2009 sampai 31 Mei 2010. Subyek pada penelitian ini adalah semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah penderita keracunan metanol sebanyak 76 orang. Sebanyak 39 orang meninggal, 21 orang dengan catatan medis tidak lengkap, sehingga subyek penelitian berjumlah 16 orang. Kriteria inklusi yaitu penderita yang didiagnosis positif keracunan metanol selama periode 1 Juni 2009 sampai 31 Mei 2010 dari bagian Penyakit Dalam dan dikonsulkan ke Bagian Mata karena penurunan tajam penglihatan setelah minum metanol dan didapatkan metanol pada darah penderita berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium forensik cabang Denpasar, serta mendapat terapi hemodialisis, metilprednisolon 1000 mg intravena selama tiga hari berturut-turut dan dilanjutkan dengan prednison 1 mg/kgbb/hari selama 11 hari. Kriteria eksklusi adalah penderita yang tidak memiliki catatan medis yang lengkap.

Untuk melihat kenormalan data numerik digunakan uji *Shapiro-Wilk*. Data umur, onset, dan pH didapatkan berdistribusi normal. Data logMAR mata kanan dan kiri

baik pada saat pertama kali datang maupun terapi hari pertama, kedua, ketiga dan ketujuh tidak berdistribusi normal. Data ditransformasi kedalam logaritma dan kembali dilakukan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil yang didapatkan data tetap berdistribusi tidak normal sehingga untuk uji statistik selanjutnya menggunakan uji non parametrik.

HASIL

Selama periode 1 Juni 2009 sampai 31 Mei 2010 terdapat 76 kasus keracunan metanol. Sebanyak 39 orang meninggal, 21 orang dengan catatan medis tidak lengkap sehingga subyek penelitian berjumlah 16 orang. Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan laki-laki mempunyai proporsi lebih besar yaitu sebanyak 15 orang (94%) dengan rerata umur $28,8 \pm 8,7$ tahun. Subjek mencari pertolongan pengobatan ke rumah sakit rerata $29,2 \pm 13,3$ jam setelah terpapar minuman yang mengandung metanol. Tajam penglihatan subyek saat pertama kali MRS pada mata kanan $1,42 \pm 0,36$ logMAR dan pada mata kiri $1,45 \pm 0,37$ logMAR sedangkan rerata pH darah subyek saat pertama kali MRS adalah $7,18 \pm 0,06$. Papil saraf optik subjek seluruhnya menunjukkan hiperemi saat pertama kali diperiksa.

Hubungan antara onset terpapar metanol dengan tajam penglihatan pada mata kanan dan kiri saat pertama kali diperiksa didapatkan berkorelasi negatif dan secara statistik tidak bermakna (mata kanan $r = -0,314$, $p = 0,24$; mata kiri $r = -0,375$, $p = 0,15$; korelasi *Spearman*).

Hubungan antara pH darah dengan tajam penglihatan mata kanan dan kiri saat datang pertama kali diperiksa didapatkan berkorelasi negatif tetapi secara statistik tidak bermakna (mata kanan $r = -0,31$, $p = 0,23$; mata kiri $r = -0,10$, $p = 0,71$; korelasi *Spearman*).

Semua subjek yang mengalami keracunan metanol diberikan terapi berupa hemodialisis dan terapi metilprednisolon 1000 gr/hr intravena selama 3 hari dan

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	
Usia, rerata \pm SD (tahun)	$28,8 \pm 8,7$
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	15 (94%)
Perempuan	1 (6%)
Onset, rerata \pm SD (jam)	$29,2 \pm 13,3$
Tajam penglihatan saat pertama kali MRS, rerata \pm SD	
Mata kanan (logMAR)	$1,42 \pm 0,36$
Mata kiri (logMAR)	$1,45 \pm 0,37$
pH saat pertama kali MRS, rerata \pm SD	$7,18 \pm 0,06$
Gambaran papil saraf optik	
Mata kanan	
Hiperemi	16 (100%)
Normal	0 (0%)
Mata kiri	
Hiperemi	16 (100%)
Normal	0 (0%)

Tabel 2. Hubungan visus mata kanan dan kiri sebelum dan sesudah terapi

	Sebelum terapi	Setelah terapi			
		Hari I	Hari II	Hari III	Hari VII
Visus logMAR OD (rerata ± SD), (p)	1,419 ± 0,364 (-)	1,394 ± 0,291 (0,719)	0,763 ± 0,589 (0,004)	0,619 ± 0,515 (0,001)	0,513 ± 0,501 (0,001)
Visus logMAR OS (rerata ± SD), (p)	1,450 ± 0,374 (-)	1,375 ± 0,343 (0,719)	0,769 ± 0,570 (0,004)	0,713 ± 0,532 (0,001)	0,606 ± 0,537 (0,001)

*Uji Wilcoxon

Tabel 3. Hubungan gambaran papil saraf optik mata kanan dan kiri sebelum dan sesudah terapi

Papil saraf optik	Sebelum terapi	Setelah terapi			
		Hari I	Hari II	Hari III	Hari VII
Hiperemia OD (%), (p)	16 (100%) (-)	16 (100%) (-)	15 (93,8%) (1,000)	15 (93,8%) (1,000)	13 (81,3%) (0,250)
Hiperemia, OS (%), (p)	16 (100%) (-)	16 (100%) (-)	15 (93,8%) (1,000)	15 (93,8%) (1,000)	13 (81,3%) (0,250)

*Uji Mc Nemar

dilanjutkan diberikan terapi prednison oral 1 mg/kgbb/hr selama 11 hari. Evaluasi respon terapi berdasarkan tajam penglihatan dalam skala logMAR pada mata kanan didapatkan, tajam penglihatan hari pertama secara statistik tidak bermakna ($1,419 \pm 0,364$ vs $1,394 \pm 0,291$, $p = 0,719$; uji Wilcoxon). Perubahan yang bermakna terjadi pada terapi hari kedua ($1,419 \pm 0,364$ vs $0,763 \pm 0,589$, $p = 0,004$; uji Wilcoxon), terapi hari ketiga ($1,419 \pm 0,364$ vs $0,619 \pm 0,515$, $p = 0,001$; uji Wilcoxon) dan hari ke 7 ($1,419 \pm 0,364$ vs $0,513 \pm 0,501$, $p = 0,001$; uji Wilcoxon) seperti terlihat pada Tabel 2.

Evaluasi respons terapi pada mata kiri dibandingkan dengan sebelum terapi, tajam penglihatan hari pertama secara statistik tidak terdapat perubahan yang bermakna ($1,450 \pm 0,374$ vs $1,375 \pm 0,343$, $p = 0,443$; uji Wilcoxon). Perubahan yang bermakna terjadi pada terapi hari kedua ($1,450 \pm 0,374$ vs $0,769 \pm 0,570$, $p = 0,004$; uji Wilcoxon), hari ketiga ($1,450 \pm 0,374$ vs $0,713 \pm 0,532$, $p = 0,002$; uji Wilcoxon) dan hari ke tujuh ($1,450 \pm 0,374$ vs $0,606 \pm 0,537$, $p = 0,001$; uji Wilcoxon) seperti terlihat pada Tabel 2.

Gambaran papil saraf optik pada mata kanan dan kiri pada hari pertama terapi tampak tidak ada perubahan. Pada hari kedua terjadi penurunan hiperemi menjadi 93,8%. Hari ketujuh terjadi penurunan hiperemi menjadi 81,3%. Secara statistik penurunan hiperemi (perbaikan papil saraf optik) tidak bermakna (secara berurutan $p = 1,000$; $p = 1,000$; dan $p = 0,250$; uji Mc Nemar) seperti terlihat pada Tabel 3.

DISKUSI

Keracunan metanol merupakan keracunan yang sangat jarang dijumpai namun merupakan kasus keracunan yang sangat mengancam jiwa. Metanol terutama dimetabolisme di dalam hepar oleh dehidrogenase alkohol menjadi

formaldehid. Formaldehid selanjutnya diubah oleh dehidrogenase aldehid menjadi asam format. Akumulasi asam format inilah yang menyebabkan terjadinya asidosis metabolik, kerusakan pada papil saraf optik dan kerusakan sistem saraf pusat. Gambaran keracunan metanol pada papil saraf optik antara lain turunnya tajam penglihatan dan papil saraf optik menjadi hiperemi.^{1-2, 9-10}

Pada penelitian Ravichandran *et al*¹¹ di Bombay didapatkan penderita keracunan metanol sebagian besar berusia 30–40 tahun. Penelitian Brent⁹ di Inggris menunjukkan umur penderita keracunan metanol rata-rata berusia 40 tahun. Rerata umur penderita keracunan metanol pada penelitian ini lebih muda, yaitu $28,8 \pm 8,7$ tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan karena lebih banyaknya tingkat pengangguran, pengaruh lingkungan atau hanya sekedar ingin coba-coba. Adanya faktor psikologis bahwa alkohol dapat mengatasi keadaan cemas, gelisah, ketegangan, merasa kuat dan percaya diri, serta merasa mampu mengatasi stress kehidupan sehari-hari, kemungkinan merupakan salah satu penyebabnya.

Penelitian Ravichandran *et al*¹¹ di Bombay, Hassanian-Moghaddam¹² di Teheran, dan Paasma dan Jacobsen¹³ di Parnu, menyatakan bahwa sebagian besar penderita keracunan metanol adalah laki-laki. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa sebagian besar subjek adalah laki-laki (94%). Kemungkinan penyebabnya karena laki-laki lebih sering mengkonsumsi minuman beralkohol.

Hassanian-Moghaddam¹² menyatakan onset kedatangan penderita keracunan metanol di Teheran rata-rata 24–30 jam setelah terpapar metanol. Laporan kasus Bebartha *et al*¹⁴ menyatakan penderita keracunan metanol datang ke rumah sakit dalam 20 jam. Ygal dan Ehad¹⁵ mengatakan penderita datang ke rumah sakit setelah mengkonsumsi metanol empat hari sebelumnya. Rerata onset kedatangan penderita keracunan metanol mencari pertolongan ke rumah sakit pada penelitian ini adalah $29,2 \pm 0,06$ jam. Keadaan

ini kemungkinan disebabkan karena setelah mengkonsumsi metanol gejala keracunan tidak segera dirasakan oleh penderita. Gejala keracunan metanol tergantung dari kadar metanol dalam minuman dan banyaknya mengkonsumsi metanol. Setelah mengkonsumsi metanol diikuti dengan periode asimtomatis selama 12–24 jam. Setelah 24 jam barulah penderita mulai merasakan gejala keracunan metanol. Etanol yang dicampur dengan metanol akan memperpanjang *half life* metanol sehingga mencapai 43 sampai 96 jam.^{1-2, 9, 16}

Hassanian-Moghaddam¹² menyatakan rata-rata pH penderita keracunan metanol 7,15. Pada penelitian ini didapatkan pH darah penderita saat pertama kali masuk IRD berkisar $7,18 \pm 0,06$. Sampai saat ini belum ada penelitian yang melaporkan hubungan antara kadar pH darah dengan tajam penglihatan pada penderita keracunan metanol.

Andrew dan Victoria¹⁷ menyatakan penurunan tajam penglihatan terjadi setelah 36 jam terpapar metanol. Pada penelitian ini tidak tampak kecendrungan penurunan tajam penglihatan dengan semakin lamanya onset terpapar metanol. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh kecepatan absorpsi metanol dipengaruhi oleh konsentrasi metanol dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Adanya makanan dalam saluran cerna terutama lemak dan protein akan memperlambat absorpsi metanol dalam saluran cerna.^{1-2, 9}

Ygal dan Ehud¹⁵ di Inggris dan Sodhi *et al*¹⁸ di India yang menyatakan perubahan bermakna tajam penglihatan penderita keracunan metanol terjadi pada hari ketiga terapi. Shukla dan Saleem¹⁹ di India dan Bang *et al*²⁰ di Korea menyebutkan bahwa perubahan bermakna pada tajam penglihatan terjadi pada hari ketujuh terapi. Pada penelitian ini didapatkan tajam penglihatan penderita keracunan metanol menunjukkan perubahan bermakna pada hari kedua terapi. Keadaan ini disebabkan karena berkurangnya kadar format di dalam darah pasca hemodialisis dan efek metilprednisolon menurunkan edema pada selubung saraf^{9, 15, 19}

Penelitian Seme *et al*⁸ di Milwaukee menyatakan bahwa hiperemi papil terjadi secara simetris dan bilateral pada kasus keracunan metanol. Gambaran papil saraf optik pada penelitian ini menunjukkan hasil yang sama. Kenyataan ini menunjukkan bahwa hiperemi papil penderita keracunan metanol terjadi secara simetris dan bilateral. Bang *et al*²⁰ menyatakan bahwa penurunan hiperemi papil terjadi pada hari ke-25 terapi. Pada penelitian ini terjadi penurunan hiperemi pada hari kedua dan pada hari ketujuh. Perbedaan hasil ini kemungkinan dipengaruhi oleh kadar metanol dalam minuman sehingga mempengaruhi juga kadar metanol dalam darah. Kadar metanol dalam darah akan berpengaruh terhadap papil.²¹

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan perubahan pada tajam penglihatan setelah mendapat terapi hemodialisis,

metilprednisolon dan prednison yang bermakna secara klinis dan statistik. Papil saraf optik seluruh penderita keracunan metanol menunjukkan gambaran hiperemi, simetris dan bilateral. Penderita keracunan metanol lebih dominan pada laki-laki, rata-rata terjadi pada usia produktif, dan onset kedatangan ke rumah sakit rata-rata lebih dari 18 jam setelah terpapar metanol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kraut JA, Krautz I. Toxic alcohol ingestion: Clinical feature, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208–25.
2. Chan JW. Nutritional and toxic optic neuropathy. *Optic nerve disorder diagnosis and management*. 9 ed. Kentucky: Spinger; 2007.
3. Epker JL, Bakker J. Case report: Accidental methanol ingestion *BMC Emergency Medicine* 2010; 10(3): 24–6.
4. Lin ES BT, Lai E, Oh TE. A case of severe methanol intoxication. *Journal of the Hong Kong Medical Association* 1989; 41: 273–4.
5. Arora V NI. Bilateral putamina necrosis cause by methanol intoxication-a case report *Indian J Radio Imaging* 2006 10 march 2005; 15(3): 341–2.
6. Arora V NO, Multani AS, Singh JP, Abrol P, Chopra R, et al. MRI finding in methanol intoxication; a report of two cases. *The British Journal of Radiology* 2007; 80: 243–6.
7. John W. High dose intravenous methylprednisolone in recent optic neuropathy. 2007. p. 1–2.
8. Seme MT SP, Henry MM, Neitz J, Eells JT. Formate-induced inhibition of photoreceptor function in methanol intoxication. *The Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 289: 361–70.
9. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 221–3.
10. Yang CTW, Lirng J. Ocular manifestations and MRI findings in a case of methanol poisoning. *Eye* 2005 24 September 2004; 19: 806–9.
11. Ravichandran RR DR, Almeida AF, Chawla KP, Acharya VN. Methyl alcohol poisoning. (Experience of an outbreak in Bombay). *Journal of Graduated Medicine* 1984; 30(2): 69–74.
12. Hassanian-Moghaddam H PA, Dadgar SM, Shadnia S. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 583–6.
13. Paasma R HK, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clinical Pharmacology* 2009; 9: 12–7.
14. Bebartha VS, Heard K, Dart RC. Methanol intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005; 41(5): 674–5.
15. Ygal R R, Ehud IA. Late treatment of methanol blindness. *Br J Ophthalmol* 2003; 81: 415 :235–6.
16. Bingham EC, B.; Powell, C.H.; *Patty's Toxicology*. 5 ed. New York.; John Wiley & Sons; 2003. p. 380.
17. Andrew P FS, Victoria SP. Development of Neurologic Symptoms in a 26-Year-Old Woman Following Recovery From Methanol Intoxication. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 122: 1436–9.
18. Sodhi PK, Goyal J, Mehta DK. Methanol-induced optic neuropathy: treatment with intravenous high dose steroids. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 599–602.
19. Shukla M SI, Saleem A. Intravenous methylprednisolone could salvage vision in methyl alcohol poisoning. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54: 68–9.
20. Bang JS YH, Rho SS, Chang YH. A Case of Toxic Amblyopia Caused by Methanol Intoxication. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007; 48: 1731– 5.
21. Schepens SS. Acute bilateral blindness caused by accidental methanol intoxication during fire “eating”. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1064–5.