



Penanganan keracunan metanol menggunakan *fomepizole* dan etanol (sebuah review)

Abdul Kholik Tasib*, M. Wahyu Ariawan

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Adila

email: abdultasib7@gmail.com

Info Artikel :

Diterima :

8 Januari 2024

Disetujui :

12 Februari 2024

Dipublikasikan :

28 Februari 2024

ABSTRAK

Kejadian keracunan metanol sering karena konsumsi yang tidak disengaja atau disengaja. Paparan metanol sangat berbahaya, dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan jika tidak diobati. Perawatan utama keracunan metanol adalah etanol atau *fomepizole*. *Fomepizol* diakui lebih aman dan efektif dibandingkan etanol. Namun, hambatan penggunaan *fomepizol* adalah harganya mahal dan ketersediaannya yang terbatas di beberapa daerah, terutama di negara-negara berkembang. Dalam ulasan ini menjelaskan tentang pilihan antara penggunaan etanol dan *fomepizol* ketika *fomepizol* tidak tersedia. Studi ini merupakan studi tinjauan literatur. Literatur relevan yang digunakan untuk melakukan tinjauan literatur ini berasal dari *database* pubmed, dengan menggunakan kata kunci pencarian "Methanol"[tw] OR "Methanol poison*"[tw] OR "Methanol toxic*"[tw] OR "Methanol intoxic*"[tw]. Hasil dari penelusuran didapatkan 8 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk direview. Penghambatan alkohol *dehidrogenase* merupakan dasar untuk pengobatan keracunan metanol. Penanganan dasar keracunan metanol harus segera dilakukan dengan memberikan antidotum seperti *fomepizol* atau etanol untuk mencegah metanol termetabolisme menjadi metabolit yang dapat menyebabkan asidosis metabolik, kerusakan mata hingga kematian. Penanganan keracunan metanol menggunakan *fomepizol* ataupun etanol tidak menunjukkan perbedaan efektivitas klinis antara keduanya, meskipun *fomepizol* memberikan efek samping yang lebih baik. Etanol sebagai antidotum pada keracunan metanol masih dapat diberikan sebagai alternatif ketika *fomepizol* tidak tersedia.

Kata kunci: Keracunan Metanol; *Fomepizole*; Etanol; Antidot.

ABSTRACT

Methanol poisoning often occurs due to accidental or intentional consumption. Methanol exposure is highly dangerous, with significant morbidity and mortality if left untreated. The primary treatment for methanol poisoning is the administration of ethanol or *fomepizole*. *Fomepizole* is recognized as safer and more effective than ethanol. However, the use of *fomepizole* is hindered by its high cost and limited availability in certain regions, particularly in developing countries. This review discusses the choice between using ethanol and *fomepizole* when *fomepizole* is unavailable. The study is a literature review, utilizing relevant literature from the PubMed database, with search keywords including "Methanol"[tw], "Methanol poison*"[tw], "Methanol toxic*"[tw], or "Methanol intoxic*"[tw]. The search yielded eight articles that met the inclusion and exclusion criteria for review. Inhibiting alcohol dehydrogenase is the basis for treating methanol poisoning. The immediate treatment of methanol poisoning should involve the administration of antidotes such as *fomepizole* or ethanol to prevent methanol from being metabolized into metabolites that can cause metabolic acidosis, ocular damage, and even death. The treatment of methanol poisoning using either *fomepizole* or ethanol shows no significant difference in clinical effectiveness, although *fomepizole* is associated with fewer side effects. Ethanol remains a viable alternative as an antidote for methanol poisoning when *fomepizole* is unavailable.

Keywords: Methanol Poisoning; *Fomepizole*; Ethanol; Antidote.



©2022 Penulis. Diterbitkan oleh Arka Institute. Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

PENDAHULUAN

Metanol adalah alkohol beracun yang ditemukan dalam berbagai bahan rumah tangga dan industri. Paparan metanol bisa sangat berbahaya, dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan jika tidak diobati. Keracunan metanol paling sering terjadi karena konsumsi yang tidak disengaja atau disengaja, dan keracunan epidemik yang tidak disengaja karena kesalahan penyulingan dan fermentasi serta kontaminasi minuman. Produk yang mengandung metanol termasuk cairan pembersih kaca depan, antibeku saluran gas, pembersih karburator, cairan mesin fotokopi, parfum, bahan bakar penghangat makanan, dan jenis bahan bakar lainnya (Ahmed, Khan, Ali, & Feroze, 2017; Chan & Chan, 2018; Kraut & Mullins, 2018).

Kejadian keracunan metanol yang disengaja semakin meningkat seiring dengan peningkatan pola konsumsi minuman beralkohol di masyarakat. Mahalnya miras berkadar tinggi menjadi salah satu faktor yang mendorong masyarakat mendapatkan kadar alkohol tinggi dengan harga serendah mungkin. Hal itu dilakukan dengan menambahkan zat-zat aditif yang berbahaya bagi tubuh, salah satunya adalah metanol (Hamidah & Yulianti, 2017).

Tujuan pengobatan keracunan metanol adalah untuk mencegah konversi metanol menjadi metabolit toksik atau menghilangkan metabolit toksik dengan cepat dan memperbaiki kelainan metabolisme dan cairan. *Fomepizole* dan etanol adalah penangkal yang efektif terhadap keracunan metanol. Antidot *fomepizole* atau etanol harus diberikan sesegera mungkin untuk memblokir konversi metanol menjadi asam format dan mencegah asidosis (Kraut, 2016; NIOSH, 2011).

Toksisitas metanol adalah karena produk metabolismenya di dalam tubuh. Produk sampingan metabolisme metanol menyebabkan akumulasi asam dalam darah (asidosis metabolik), kebutaan, dan kematian. Efek kesehatan awal yang merugikan akibat keracunan metanol termasuk kantuk, penurunan tingkat kesadaran (depresi SSP), kebingungan, sakit kepala, pusing, dan ketidakmampuan untuk mengkoordinasikan gerakan otot (ataksia) (NIOSH, 2011; Zakharov et al., 2014). Paparan dapat menyebabkan berbagai tingkat toksisitas dan dapat memerlukan berbagai perawatan mulai dari pemantauan laboratorium yang ketat hingga terapi antidotal dan dialisis. Perawatan utamanya adalah etanol atau *fomepizole*, dan tidak seperti toksisitas etilen glikol, dialisis sering direkomendasikan (Ahmed et al., 2017; Chan & Chan, 2018; Kraut & Mullins, 2018).

Penatalaksanaan keracunan metanol meliputi perawatan suportif standar, koreksi asidosis metabolik, pemberian asam folinat, pemberian antidot untuk menghambat metabolisme metanol menjadi format, dan hemodialisis selektif untuk mengoreksi kelainan metabolik yang parah dan untuk meningkatkan eliminasi metanol dan format. Meskipun etanol dan *fomepizole* efektif, *fomepizole* merupakan antidot yang lebih disukai untuk keracunan metanol (Barceloux, Bond, Krenzelok, Cooper, & Vale, 2002).

Penelitian sebelumnya telah banyak mengulas mengenai efektivitas dan profil keamanan dari kedua agen ini. Etanol, yang telah digunakan selama beberapa dekade, diketahui sebagai inhibitor kompetitif ADH yang mencegah metanol diubah menjadi produk-produk toksik. Keuntungan utama dari etanol adalah ketersediaannya yang luas dan biayanya yang relatif rendah. Namun, etanol memiliki beberapa keterbatasan, termasuk efek samping yang signifikan seperti depresi sistem saraf pusat dan hipoglikemia. Selain itu, dosis yang tepat dari etanol sering kali sulit ditentukan, dan memerlukan pemantauan yang ketat (Cobaugh, Gibbs, Shapiro, Krenzelok, & Schneider, 1999; Hoyte et al., 2021; Dag Jacobsen, Sebastian, Blomstrand, & McMartin, 1988; K. McMartin & Brent, 2022; K. McMartin, Jacobsen, & Hovda, 2016).

Di sisi lain, *fomepizol*, yang diperkenalkan pada akhir abad ke-20, telah diakui dalam berbagai studi klinis sebagai agen yang lebih aman dan efektif dibandingkan etanol. *Fomepizol* bekerja dengan menghambat ADH tanpa efek samping yang serius dan tidak memerlukan pemantauan dosis serum yang ketat seperti halnya etanol. Namun, hambatan terbesar dalam penggunaan *fomepizol* adalah harganya yang mahal dan ketersediaannya yang terbatas di beberapa daerah, terutama di negara-negara berkembang (Hoyte et al., 2021; K. McMartin et al., 2016).

Mengingat pertimbangan serius dan penanganan segera terhadap pasien keracunan metanol, untuk itu dalam ulasan ini menjelaskan tentang pilihan antara penggunaan etanol dan *fomepizol* ketika *fomepizol* tidak tersedia terkait dengan penanganan dasar keracunan metanol. Studi ini tidak hanya mengkonfirmasi temuan-temuan sebelumnya tentang efikasi dan keamanan kedua agen, tetapi juga menggarisbawahi pentingnya adaptasi dalam situasi darurat, di mana *fomepizol* mungkin tidak tersedia.

Dalam penelitian ini, etanol kembali ditekankan sebagai alternatif yang efektif dengan beberapa penyesuaian protokol yang bertujuan untuk meminimalkan efek sampingnya.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi tinjauan literatur (*literatur review*). Literatur relevan yang digunakan untuk melakukan tinjauan literatur ini berasal dari *database* pubmed, dengan menggunakan kata kunci pencarian "Methanol"[tw] OR "Methanol poison*"[tw] OR "Methanol toxic*"[tw] OR "Methanol intoxic*"[tw]. Pemilihan literatur yang dimasukkan dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1) jurnal penelitian terkait dengan *fomepizol* dan/atau etanol sebagai antidot keracunan metanol, (2) artikel yang digunakan berupa *clinical trial* dan *randomized controlled trial*, (3) literatur yang dipilih dapat diakses secara *full-text*. (4) Profil farmakokinetik etanol atau *fomepizol* sebagai antidot keracunan metanol; (5) Outcome dari artikel tersebut adalah parameter yang menunjukkan efektifitas etanol atau *fomepizol*. Kriteria eksklusi atau batasan artikel yang tidak akan dijadikan artikel utama adalah: (1) Menggunakan bahasa selain bahasa Inggris; (2) Studi pada hewan (uji praklinis); (3) Tidak dapat ditemukan full access.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran dari *database* pubmed pada pencarian awal didapatkan 80.803 artikel yang sesuai kata kunci, kemudian dilakukan penyaringan tipe artikel *clinical trial* dan *randomized controlled trial* menghasilkan 388 artikel untuk diseleksi dan didapatkan 8 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk direview seperti yang tertera pada tabel berikut ini:

Tabel 1. Desain Studi dan Hasil Penelitian

Peneliti	Tahun	Jenis Penelitian	Populasi/ Jumlah Sampel	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Cobaugh DJ, et al.(Cobaugh et al., 1999)	1999	randomized, two-treatment, two-period crossover design	Sukarelawan pria sehat: Kelompok oral (n=12) Kelompok IV (n=8)	Etanol 700 mg/kg PO atau IV	Rata-rata puncak konsentrasi serum etanol adalah 103,6 mg/dL setelah pemberian IV dan 71,3 mg/dL setelah pemberian PO. Rata-rata waktu puncak adalah 46,5 menit setelah pemberian IV dan 103,5 menit setelah pemberian PO. Total area di bawah kurva adalah 17.440 mnt-mg/dL setelah pemberian IV dan 13.875 mnt-mg/dL setelah pemberian PO.	Terdapat perbedaan yang signifikan antara konsentrasi serum dari etanol serta waktu puncak konsentrasi serum etanol setelah pemberian PO dan IV
Brent J, et al(Brent, McMartin, Phillips, Aaron, & Kulig, 2001)	2001	Multicenter, prospektif trial	Pasien keracunan metanol yang tercatat antara November 1995 dan Agustus 1997 (n=11)	<i>Fomepizol</i> IV dengan Dosis muatan 15 mg/kgBB diikuti dosis bolus 10mg/kgBB/12 jam, setelah 48 jam dosis ditingkatkan 15 mg/kgBB/12 jam sampai konsentrasi serum metanol kurang dari 20 mg/dL	Pemberian <i>fomepizole</i> , konsentrasi serum asam format turun dan kelainan metabolisme teratasi pada semua pasien. <i>Fomepizole</i> memiliki sedikit efek samping. Selama pengobatan, metanol memiliki waktu paruh eliminasi 54 jam.	<i>Fomepizole</i> tampaknya aman dan efektif dalam pengobatan keracunan metanol.
McMartin KE, et al(K. E. McMartin, Sebastian, Dies, & Jacobsen, 2012)	2012	double-blind, crossover	Sukarelawan pria sehat: Dosis tunggal (n=5) Dosis ganda (n=21): Kelompok 1 (n=7)	Dosis tunggal: <i>Fomepizol</i> IV 7 mg/kgBB dan plasebo oral, pada sesi lain <i>Fomepizol</i> oral 7 mg/kgBB dan plasebo IV Dosis ganda:	Studi dosis tunggal menegaskan bahwa <i>fomepizole</i> dieliminasi oleh kinetika nonlinier dan ekskresi metabolit 4-carboxypyrazole (4-CP) melalui ginjal. Dalam studi multi-dosis, tingkat eliminasi orde nol	Untuk mempertahankan kadar <i>fomepizole</i> plasma yang relatif konstan selama terapi, diperlukan peningkatan dosis suplemen sekitar 36-48 jam untuk mengatasi peningkatan eliminasi <i>fomepizole</i> .

Peneliti	Tahun	Jenis Penelitian	Populasi/ Jumlah Sampel	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Marraffa J, et al.(Marraffa et al., 2008)	2008	prospective, randomized, cross-over trial	Kelompok 2 (n=7) Kelompok 3 (n=7) Sukarelawan sehat (n=10): Pemberian oral (n=5) Pemberian IV (n=5)	Kelompok 1: <i>Fomepizole</i> oral 10 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 3 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 96 jam Kelompok 2: <i>Fomepizole</i> oral 15 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 5 mg/kgBB/12 jam hingga 96 jam Kelompok 3: <i>Fomepizole</i> oral 10 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 5 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 36 jam kemudian ditingkatkan dosis oral 10 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 96 jam <i>Fomepizol</i> 15 mg/kgBB oral atau infus IV 30 menit	<i>fomepizole</i> . Konsisten dengan peningkatan eliminasi <i>fomepizole</i> , laju ekskresi urin 4-CP meningkat seiring waktu. Setelah 96 jam, eliminasi <i>fomepizole</i> tampaknya berubah menjadi kinetika orde pertama dengan $t_{1/2}$ 1,5-2 jam. Model PK terakhir adalah 2-kompartemen dengan orde-0 pada pemberian IV dan orde-1 pada pemberian PO. PO <i>fomepizole</i> cepat diserap dengan bioavailabilitas ~ 100%. Km adalah 0,935 ± 0,98 mol/L dan Vmax adalah 18,57 ± 9,58 mol/L/h. T>MEC adalah 32 jam baik dosis PO atau IV	Pemberian <i>fomepizole</i> PO dan IV menghasilkan parameter farmakokinetik yang serupa.
McMartin K and Brent J(K. McMartin & Brent, 2022)	2021	Prospektif trial	Pasien yang terdaftar dalam uji klinis prospektif Methylpyrazole for Toxic Alcohols (META), penggunaan <i>fomepizole</i> untuk pengobatan keracunan metanol dan etilen glikol (n=26)	<i>Fomepizol</i> IV dengan Dosis muatan 15 mg/kgBB diikuti bolus 10mg/kgBB/12 jam, setelah 48 jam dosis ditingkatkan 15 mg/kgBB/12 jam sampai konsentrasi serum metanol kurang dari 20 mg/dL	Pada pasien keracunan metanol dan etilen glikol, <i>fomepizole</i> memiliki volume distribusi 0,66-0,68 L/kg. Setelah dosis <i>fomepizole</i> berulang, konsentrasi minimum rata-rata 86-109 mol/L, yang 10 kali lebih tinggi dari konsentrasi terapeutik minimum. Pada subyek manusia yang sehat, eliminasi <i>fomepizole</i> mengikuti kinetika Michaelis-Menten dan telah dihitung sebagai tingkat eliminasi orde nol. Tingkat eliminasi orde nol rata-rata 13 dan 17 mol/L/jam pada masing-masing pasien keracunan metanol dan etilen glikol, dibandingkan dengan 6-19 mol/L/jam pada subyek sehat. Eliminasi selama hemodialisis intermiten mengikuti	Konsentrasi serum selama pemberian dosis berulang menegaskan bahwa jadwal pemberian dosis yang direkomendasikan, dengan dan tanpa hemodialisis intermiten dapat mempertahankan konsentrasi terapeutik selama pengobatan. Eliminasi <i>fomepizole</i> pada pasien keracunan plasma terapeutik tampaknya serupa dengan yang dilaporkan sebelumnya pada subyek manusia yang sehat.

Peneliti	Tahun	Jenis Penelitian	Populasi/ Jumlah Sampel	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Jacobsen D, et al (Dag Jacobsen, Sebastian, Barron, Carriere, & McMartin, 1990)	1990	placebo-controlled, double blind	Sukarelawan pria sehat dibagi 3 kelompok; Tiap kelompok: Intervensi (n=5), plasebo (n=2)	Kelompok 1: <i>Fomepizole</i> oral 10 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 3 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 96 jam Kelompok 2: <i>Fomepizole</i> oral 15 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 5 mg/kgBB/12 jam hingga 96 jam Kelompok 3: <i>Fomepizole</i> oral 10 mg/kgBB diikuti dosis pemeliharaan oral 5 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 36 jam kemudian ditingkatkan dosis oral 10 mg/kgBB/12 jam diberikan hingga 96 jam	kinetika orde pertama, dengan waktu paruh 3 jam. Dosis muatan oral <i>fomepizole</i> diikuti dengan dosis tambahan setiap 12 jam sampai 5 hari, menghasilkan konsentrasi serum dalam kisaran terapeutik. Efek ini tidak terkait dosis, tampaknya dimediasi melalui reaksi hipersensitivitas. Pengobatan dengan <i>fomepizole</i> tidak menghasilkan perubahan signifikan lainnya dalam parameter klinis objektif maupun efek samping subjektif.	Tingkat eliminasi yang lebih lambat dan tingkat toksisitas yang lebih rendah dari <i>fomepizole</i> akan membuatnya lebih disukai daripada etanol dalam terapi keracunan metanol/etilen glikol.
Jacobsen D, et al (Dag Jacobsen et al., 1988)	1988	placebo-controlled, double-blind, randomized	Sukarelawan pria sehat dibagi 4 kelompok; Tiap kelompok 1,2, dan 3: Intervensi (n=5), plasebo (n=2) Kelompok 4: Intervensi (n=3), plasebo (n=1)	Kelompok 1: <i>Fomepizole</i> oral 10 mg/kgBB Kelompok 2: <i>Fomepizole</i> oral 20 mg/kgBB Kelompok 3: <i>Fomepizole</i> oral 50 mg/kgBB Kelompok 4: <i>Fomepizole</i> oral 100 mg/kgBB	Pada dosis 10 dan 20 mg/kg tidak ada efek samping pada subjek apapun. Pada dosis tingkat 50 mg/kg, tiga dari empat subjek mengalami mual dan pusing ringan hingga sedang dari 0 hingga 2,5 jam setelah pemberian dosis. Pada dosis 100 mg/kg ketiga subjek melaporkan efek samping seperti mual, pusing, dan vertigo, yang berlangsung singkat pada dua subjek, tetapi bertahan hingga 30 jam pada satu subjek.	Pada dosis tunggal <i>fomepizole</i> (10-20 mg/kg) yang menghasilkan konsentrasi serum dalam kisaran terapeutik yang mungkin tidak ada efek samping.
Jacobsen D, et al (D. Jacobsen et al., 1996)	1996	crossover double-blind	Sukarelawan pria sehat: Studi A: 3 kelompok, tiap kelompok ada 4 subjek Studi B: 4 subjek sukarelawan	Studi A: Kelompok 1: <i>Fomepizol</i> oral 10 mg/kgBB kemudian setelah 1 jam diberikan etanol oral 0,5 g/kgBB Kelompok 2: <i>Fomepizol</i> oral 15 mg/kgBB kemudian setelah 1 jam diberikan etanol oral 0,7 g/kgBB Kelompok 3: <i>Fomepizol</i> oral 20 mg/kgBB kemudian setelah 1 jam diberikan	Etanol menghambat metabolisme <i>fomepizole</i> , sehingga meningkatkan durasi tingkat terapeutik darah <i>fomepizole</i> dalam tubuh. Interaksi timbal balik ini mungkin memiliki implikasi klinis, karena sebagian besar pasien yang meracuni diri sendiri juga telah menelan etanol.	Dosis <i>fomepizole</i> yang terbukti aman pada manusia sehat akan menghambat aktivitas ADH manusia secara in vivo. Dengan demikian, metabolisme metanol dan etilen glikol menjadi metabolit toksiknya harus dicegah dengan kadar <i>fomepizole</i> , yang seharusnya menjadi terapi pada keracunan ini. Studi-studi ini juga menunjukkan bahwa konsentrasi etanol yang relevan secara sosial dapat menghambat eliminasi <i>fomepizole</i> , kemungkinan besar dengan menghambat

Peneliti	Tahun	Jenis Penelitian	Populasi/ Jumlah Sampel	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
				etanol oral 0,7 g/kgBB		metabolisme <i>fomepizole</i> menjadi <i>fomepizole</i> . Interaksi seperti itu harus meningkatkan efektivitas <i>fomepizole</i> dengan meningkatkan durasi penghambatan aktivitas ADH.
				Studi B: 4 subjek diberikan <i>fomepizol</i> IV 5 mg/kgBB kemudian pada jam ke-0 diberikan etanol oral 0,6 g/kgBB setelah <i>fomepizol</i> IV selesai diberikan, dan pada jam ke-4 dan ke-8 diberikan etanol oral 0,2 g/kgBB		

Keracunan metanol dapat menyebabkan asidosis metabolik, kerusakan mata hingga kematian yang disebabkan oleh metabolit metanol (Cobaugh et al., 1999). Meskipun metanol itu sendiri tidak terlalu beracun, metanol dimetabolisme oleh alkohol *dehidrogenase* menjadi formaldehida dan selanjutnya menjadi asam format, metabolit yang dihasilkan ini yang dapat menyebabkan asidosis metabolik, kebutaan, ketidakstabilan kardiovaskular, dan kematian. Penghambatan alkohol *dehidrogenase* merupakan dasar untuk pengobatan keracunan metanol. *Fomepizole* (4-methylpyrazole) adalah penghambat alkohol *dehidrogenase* untuk mencegah produksi metabolit toksik, yang memiliki sedikit efek samping (Brent et al., 2001).

Fomepizole adalah penangkal yang aman dan efektif untuk digunakan dalam pengobatan keracunan metanol karena durasi kerja yang lebih lama dan efek samping yang lebih sedikit (Brent et al., 2001; K. E. McMartin et al., 2012). Konsentrasi plasma *fomepizole* yang diperlukan untuk menghambat alkohol *dehidrogenase* adalah sekitar 0,8 g/mL (Brent et al., 2001). *Fomepizole* tersedia sebagai larutan 1g/mL (Marraffa et al., 2008). dosis standar dengan *fomepizole* mencakup pemberian dosis awal 15 mg/ kg, diikuti dengan dosis 10 mg/kg pada 12, 24, dan 36 jam, dan kemudian 15 mg/kg pada interval 12 jam berikutnya (K. E. McMartin et al., 2012).

Fomepizole mencapai konsentrasi serum yang efektif setelah penggunaan IV atau oral (PO). Pemberian *fomepizole* PO dan IV menghasilkan parameter farmakokinetik yang sama. (Marraffa et al., 2008) *Fomepizole* secara oral cepat diserap dengan bioavailabilitas 100%. *Fomepizole* oral begitu cepat diserap dan didistribusikan, sehingga konsentrasi plasma *fomepizole* hampir tidak dapat dibedakan antara rute pemberian oral dan IV setelah pemberian dosis. Pemberian *fomepizol* oral perlu mempertimbangkan gangguan penyerapan terhadap gejala dan tanda gastrointestinal dari gambaran klini keracunan metanol terutama kerusakan usus (K. E. McMartin et al., 2012).

Pada pasien keracunan metanol *fomepizole* memiliki volume distribusi 0,66-0,68 L/kg. (K. McMartin & Brent, 2022) Nilai-nilai ini pada dasarnya sama dengan yang ditentukan pada subyek sehat, 0,58 L/kg (K. E. McMartin et al., 2012) dan 0,66 L/kg (Marraffa et al., 2008). Hasil ini menunjukkan bahwa *fomepizole* didistribusikan ke total air tubuh dan tidak ada perbedaan distribusi antara subyek sehat dan pasien keracunan metanol (K. McMartin & Brent, 2022).

Profil farmakokinetik *fomepizole* ditandai dengan baik pada subyek manusia yang sehat. Pada subyek manusia yang sehat, eliminasi *fomepizole* mengikuti kinetika Michaelis-Menten dan telah dihitung sebagai tingkat eliminasi orde nol (K. McMartin & Brent, 2022). Pada subyek manusia yang sehat, *fomepizole* didistribusikan dengan cepat setelah infus intravena (IV) ke air tubuh total (volume distribusi 0,6 L/kg) dan sebagian besar (> 90%) dieliminasi dalam bentuk metabolit. (15) Pada dosis dalam kisaran terapeutik (yaitu, 5-15 mg/kg), *fomepizole* dieliminasi dengan kinetika jenuh Michaelis-Menten. Eliminasi *fomepizole* pada lima subjek sehat setelah dosis tunggal IV (7 mg/kg) menunjukkan kinetika jenuh (15), dengan tingkat eliminasi orde nol sebesar 5,9 mol/L/jam, KM sekitar 2,5 mol/L, dan Vmaks 6,5 mol/L/jam. Demikian pula, 10 subyek sehat yang diberikan 15 mg/kg (dosis pemuatan yang

direkomendasikan) menunjukkan kinetika eliminasi Michaelis-Menten dengan KM dan Vmax masing-masing dihitung sebesar 0,9 mol/ L dan 18,6 mol/L/jam.(16)

Fomepizole dieliminasi dalam bentuk metabolit yang dimetabolisme di hati dengan oksidasi menjadi 4-hidroksimetilpirazol (4-OHMP), dan selanjutnya oksidasi menjadi 4-karboksipirazol (4-CP). Kedua senyawa ini merupakan metabolit utama yang dieliminasi dalam urin, serta eliminasi *fomepizole* dalam bentuk utuh. *Fomepizole* dieliminasi pada subjek manusia setelah dosis terapeutik terpenuhi dengan kinetika nonlinier dan ketika subjek manusia diberi beberapa dosis *fomepizole* selama periode 5 hari, tingkat eliminasi *fomepizole* meningkat tajam (2 sampai 3 kali lipat) dalam waktu 3 hari dari beberapa dosis tersebut. Peningkatan eliminasi *fomepizole* ini dikaitkan dengan peningkatan metabolisme *fomepizole* menjadi metabolit 4-CP yang diekskresi dalam urin, sehingga kemungkinan besar menunjukkan induksi metabolisme *fomepizole*.(15)

Tingkat eliminasi pada manusia sehat (6-19 mol/L/jam) akan memprediksi bahwa pemberian dosis setiap 12 jam harus cukup untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik (> 10 mol/L). Tingkat eliminasi pada pasien keracunan metanol tidak jauh berbeda berkisar antara 5 hingga 19 mol/L/jam.(11)

Dalam penelitian pada subjek manusia sehat yang diberikan dosis ganda, eliminasi setelah beberapa dosis pertama mengikuti kinetika orde nol, tetapi setelah sekitar 4 hari, eliminasi diubah menjadi eliminasi orde pertama. Dosis tambahan *fomepizole* perlu ditingkatkan pada saat peningkatan eliminasi terjadi (sekitar 36-48 jam) untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik *fomepizole*.(15)

Penghambatan metabolisme metanol diperlukan untuk mengobati keracunan metanol, namun terapi penghambatan memperpanjang durasi kadar metanol dalam darah yang signifikan. Untuk itu ini juga alasan diperlukan dosis tambahan dalam mempertahankan tingkat *fomepizole* plasma yang relatif konstan.(15) Ketika *fomepizole* digunakan secara terapeutik untuk memblokir metabolisme metanol menjadi metabolit toksik, itu akan menghambat rute eliminasi utama mereka. Dengan demikian, dalam terapi keracunan metanol, *fomepizole* diberikan selama 3 hingga 5 hari untuk memastikan tidak ada akumulasi metabolit metanol, sementara metanol yang tidak di metabolisme ini dihilangkan secara perlahan (Dag Jacobsen et al., 1990).

Pada manusia yang keracunan metanol, kehadiran etanol akan memperlambat laju eliminasi *fomepizole* karena interaksi keduanya. Interaksi dengan etanol tampaknya menurunkan eliminasi *fomepizole*. Pada subjek manusia sehat, konsentrasi etanol darah dari 50 hingga 150 mg/dL (11-33 mmol/L) menurunkan eliminasi *fomepizole* sekitar 50%. Etanol menurunkan ekskresi urin dari metabolit *fomepizole* yaitu 4- carboxypyrazole (4-CP) (D. Jacobsen et al., 1996).

Pada pasien yang menjalani dialisis, *fomepizole* dapat dihilangkan dengan tingkat pembersihan dari 52 menjadi 127 mL/menit. Distribusi ke air tubuh, berat molekul yang kecil, dan *fomepizole* yang relatif netral memungkinkannya untuk segera dihilangkan dengan hemodialisis. Untuk itu diperlukan kebutuhan untuk mengganti *fomepizole* yang dihilangkan, terutama selama hemodialisis intermiten (K. McMartin & Brent, 2022).

Manajemen keracunan metanol sering dengan pemberian etanol sebagai antidot ketika *fomepizole* tidak tersedia. Etanol menghambat pembentukan metabolit toksik dari metanol dengan menghambat alkohol *dehidrogenase* secara kompetitif. Konsentrasi serum etanol dengan target 100 mg/dL direkomendasikan untuk menghambat alkohol *dehidrogenase*. Untuk mencapai konsentrasi serum 100 mg/dL, dosis pemuatan etanol sebesar 600 mg/kg telah direkomendasikan berdasarkan perhitungan farmakokinetik. Banyak klinisi menggunakan dosis lebih dari 600 mg/kg untuk mencapai konsentrasi serum etanol yang dapat diterima. Pemberian etanol secara intravena pada pria dengan waktu puncak konsentrasi serum lebih baik daripada pemberian etanol secara oral sehingga tidak menunda dalam penghambatan alkohol *dehidrogenase*. Meskipun demikian, penggunaan etanol secara oral sebagai antidot keracunan metanol harus dilakukan jika tidak tersedia *fomepizol* atau IV etanol. Pemantauan terhadap efek samping dalam pemberian etanol harus dilakukan terutama pemantauan hipoglikemia. Pada pemberian etanol secara oral dapat menyebabkan muntah dan pemberian intravena memberikan efek samping nyeri terbakar pada tempat suntikan IV etanol. Jika pemberian etanol secara IV dengan kadar 10% memberikan iritasi pada tempat suntikan, maka dapat digunakan etanol dengan kadar 5% (Cobaugh et al., 1999).

Pengobatan keracunan metanol terdiri dari pemberian inhibitor alkohol *dehidrogenase*, baik etanol atau *fomepizole*, alkali untuk membalikkan acidemia, dan dialisis untuk menghilangkan alkohol dan metabolitnya. Kedua inhibitor ADH tampaknya memiliki kemanjuran terapeutik yang serupa, seperti pembalikan sindrom keracunan atau kelangsungan hidup pasien. Namun, mempertahankan

konsentrasi terapeutik etanol dalam darah itu sulit, karena eliminasinya yang cepat dan juga sangat bervariasi, dan terapi etanol sering dapat menyebabkan peningkatan kadar etanol darah dan karenanya menyebabkan depresi SSP (Dag Jacobsen et al., 1988; K. McMartin & Brent, 2022). Sebaliknya, *fomepizole* lebih praktis dalam hal dosis, dan karena kemampuan yang lebih rendah untuk menginduksi depresi SSP serta farmakokinetiknya telah dapat diprediksi dengan dan tanpa dialisis (K. McMartin & Brent, 2022).

Penanganan keracunan metanol menggunakan *fomepizol* ataupun etanol tidak menunjukkan perbedaan efektivitas klinis antara keduanya, meskipun *fomepizol* memberikan efek samping yang lebih baik (Zakharov et al., 2014). *Fomepizole* memiliki efek samping seperti mual, pusing, dan vertigo (Jacobsen et al., 1988). *Fomepizole* (4-methylpyrazole) adalah penghambat alkohol *dehidrogenase* yang tampaknya memiliki sedikit efek samping dibandingkan etanol. Kerugian dari *fomepizole* terletak pada biaya yang lebih tinggi dan oleh karena itu kurangnya ketersediaan di beberapa bagian dunia. Jadi bagaimanapun etanol masih banyak digunakan di sebagian besar dunia sebagai alternatif ketika *fomepizole* tidak tersedia (K. McMartin et al., 2016) (K. E. McMartin et al., 2012).

KESIMPULAN

Penanganan dasar keracunan metanol harus segera dilakukan dengan memberikan antidotum seperti *fomepizol* atau etanol untuk mencegah metanol termetabolisme menjadi metabolit yang dapat menyebabkan asidosis metabolik, kerusakan mata hingga kematian. Penanganan keracunan metanol menggunakan *fomepizol* ataupun etanol tidak menunjukkan perbedaan efektivitas klinis antara keduanya, meskipun *fomepizol* memberikan efek samping yang lebih baik. Etanol sebagai antidotum pada keracunan metanol masih dapat diberikan sebagai alternatif ketika *fomepizol* tidak tersedia. Meskipun etanol masih dapat digunakan sebagai alternatif perlu dilakukan penelitian dosis efektif etanol tanpa menimbulkan efek samping yang serius dalam penanganan keracunan metanol.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, F., Khan, N. U., Ali, N., & Feroze, A. (2017). Methanol poisoning: 27 years experience at a tertiary care hospital.
- Barceloux, D. G., Bond, G. R., Krenzelok, E. P., Cooper, H., & Vale, J. A. (2002). American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 40(4), 415–446. <https://doi.org/10.1081/CLT-120006745>
- Brent, J., McMartin, K., Phillips, S., Aaron, C., & Kulig, K. (2001). *Fomepizole* for the Treatment of Methanol Poisoning. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440605>, 344(6), 424–429. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440605>
- Chan, A. P. L., & Chan, T. Y. K. (2018). Methanol as an Unlisted Ingredient in Supposedly Alcohol-Based Hand Rub Can Pose Serious Health Risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/IJERPH15071440>
- Cobaugh, D. J., Gibbs, M., Shapiro, D. E., Krenzelok, E. P., & Schneider, S. M. (1999). A Comparison of the Bioavailabilities of Oral and Intravenous Ethanol in Healthy Male Volunteers. *Academic Emergency Medicine*, 6(10), 984–988. <https://doi.org/10.1111/J.1553-2712.1999.TB01179.X>
- Hamidah, M., & Yulianti, K. (2017). Temuan Post Mortem Akibat Keracunan Metanol. *E-Jurnal Medika Udayana*, 6(7). Retrieved from <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/33419>
- Hoyte, C., Schimmel, J., Hadianfar, A., Banerji, S., Nakhaee, S., & Mehrpour, O. (2021). Toxic alcohol poisoning characteristics and treatments from 2000 to 2017 at a United States regional poison center. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(2), 367. <https://doi.org/10.1007/S40199-021-00418-4>
- Jacobsen, D., Sebastian, C. S., Dies, D. F., Breau, R. L., Spann, E. G., Barron, S. K., & McMartin, K. E. (1996). Kinetic interactions between 4-methylpyrazole and ethanol in healthy humans. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(5), 804–809. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.1996.TB05255.X>

- Jacobsen, Dag, Sebastian, C. S., Barron, S. K., Carriere, E. W., & McMartin, K. E. (1990). Effects of 4-methylpyrazole, methanol/ethylene glycol antidote, in healthy humans. *Journal of Emergency Medicine*, 8(4), 455–461. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(90\)90176-V](https://doi.org/10.1016/0736-4679(90)90176-V)
- Jacobsen, Dag, Sebastian, C. S., Blomstrand, R., & McMartin, K. E. (1988). 4-Methylpyrazole: a controlled study of safety in healthy human subjects after single, ascending doses. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 12(4), 516–522. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.1988.TB00235.X>
- Kraut, J. A. (2016). Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(1), 161–167. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.058>
- Kraut, J. A., & Mullins, M. E. (2018). Toxic Alcohols. *New England Journal of Medicine*, 378(3), 270–280. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1615295>
- Marraffa, J., Forrest, A., Grant, W., Stork, C., McMartin, K., & Howland, M. A. (2008). Oral administration of *fomepizole* produces similar blood levels as identical intravenous dose. *Clinical Toxicology*, 46(3), 181–186. <https://doi.org/10.1080/15563650701373796>
- McMartin, K., & Brent, J. (2022). Analysis of *Fomepizole* Elimination in Methanol- and Ethylene Glycol-Poisoned Patients. *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 18(1), 19–29. <https://doi.org/10.1007/S13181-021-00862-3>
- McMartin, K. E., Sebastian, C. S., Dies, D., & Jacobsen, D. (2012). Kinetics and metabolism of *fomepizole* in healthy humans. *Clinical Toxicology*, 50(5), 375–383. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.683197>
- McMartin, K., Jacobsen, D., & Hovda, K. E. (2016). Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(3), 505. <https://doi.org/10.1111/BCP.12824>
- NIOSH. (2011). Methanol: Systemic Agent | NIOSH | CDC. Retrieved December 18, 2022, from CDC USA website: https://www.cdc.gov/niosh/ersbdb/emergencyresponsecard_29750029.html
- Zakharov, S., Pelcova, D., Navratil, T., Belacek, J., Kurcova, I., Komzak, O., ... Hovda, K. E. (2014). Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney International*, 86(1), 199. <https://doi.org/10.1038/KI.2014.60>