

PENGARUH RANITIDIN TERHADAP DEGENERASI AKSON AKIBAT NEUROPATI NERVUS OPTIK (STUDI PADA TIKUS WISTAR DENGAN INTOKSIKASI METANOL AKUT)

Herna Rizkia Armatussolikha¹, Dwi Pudjonarko²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Kejadian keracunan minuman keras (Miras) oplosan di Indonesia menunjukkan angka yang cukup tinggi. Salah satu zat yang sering digunakan dalam minuman oplosan tersebut adalah metanol. Metanol sebenarnya tidak bersifat toksik, namun hasil metabolisme metanol bersifat toksik bagi tubuh. Salah satu dampak dari toksisitas metanol adalah masalah pada nervus optik yang dapat berakhir dengan kebutaan. Salah satu cara untuk menangani efek toksisitas metanol tersebut adalah dengan menggunakan ranitidin sebagai antidotum. Namun, pengaruh pemberian ranitidin terhadap derajat degenerasi akson nervus optik pada tikus wistar yang diintoksikasi metanol akut masih belum dilakukan penelitian lebih lanjut.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian ranitidin terhadap degenerasi akson akibat neuropati nervus optik pada tikus Wistar dengan intoksikasi metanol akut.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only group design*. Penelitian ini menggunakan 3 (tiga) kelompok yang terdiri atas: kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif, dan kelompok kontrol negatif. Untuk analisis data digunakan uji Saphiro-wilk, Levene's test, One Way Anova dan Post Hoc Benforroni.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok yang diintoksikasi dengan metanol saja (kelompok kontrol positif) dengan kelompok yang diintoksikasi dengan metanol yang kemudian diberikan ranitidine (kelompok perlakuan) setelah 30 menit ($p = 0.298$) dan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif yang tidak diberi metanol maupun ranitidin dengan kelompok kontrol positif ($p = 0.001$).

Kesimpulan: Ranitidin dosis 30 mg/kgbb yang diberikan 30 menit setelah intoksikasi metanol akut tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kejadian degenerasi akson akibat neuropati nervus optik pada tikus wistar yang diintoksikasi metanol akut.

Kata Kunci: Metanol, Ranitidin, Tikus Wistar, Nervus Optik, Degenerasi Akson

ABSTRACT

THE EFFECT OF RANITIDINE TO THE DEGREE OF AXONAL DEGENERATION CAUSED BY OPTIC NERVE NEUROPATHY (STUDY IN WISTAR RAT WHICH ARE IN ACUTE INTOXICATED CONDICTION WITH METHANOL)

Background: The incidence of alcohol poisoning in Indonesia shows a fairly high number. The substance that often used in this alcoholic drink is methanol. Actually, methanol isn't a toxic agent, but after being metabolized in the body, it can be activated into toxic agent. Methanol intoxication may cause optic nerve damage which can lead to blindness. Ranitidine can be used as Antidote to reduce the methanol toxicity. However, the effect of ranitidine to

the axonal degeneration degree of optic nerve of the Wistar rats, which are in acute intoxicated condition with methanol, has not been studied yet.

Aim: To know the effect of ranitidine administration to the degree of optic nerve axonal degeneration caused by optic nerve neuropathy in Wistar rats which are in the acute methanol intoxicated condition.

Methods: This experimental research of posttest only group design used three groups consisting of treatment group, positive control group, and negative control group. Data were analyzed using Saphiro-wilk, Levene's test, One Way Anova dan Post Hoc Benferroni.

Results: There was no significant difference between the methanol intoxicated group only (positive control group) and the methanol intoxicated group which administrated with ranitidine (experimental group) 30 minutes after the intoxication ($p = 0.298$) and there was significant difference between non intoxicated group (negative control group) with the positive control group ($p = 0.001$).

Conclusion: 30 mg doses of ranitidine which was administrated in 30 minutes after acute methanol intoxication didn't have significant effect to the optic nerve axonal degeneration caused by optic nerve neuropathy in Wistar rats which were in acute intoxicated condition by methanol.

Keywords: Methanol, Ranitidine, Wistar Rats, Optic Nerve, Axonal Degeneratio

PENDAHULUAN

Kejadian keracunan minuman keras (Miras) oplosan di Indonesia menunjukkan angka yang cukup tinggi. Pada awalnya, miras oplosan merupakan minuman beralkohol tradisional dengan kadar alkohol yang rendah.¹ Namun, akhir-akhir ini banyak oknum yang mengkombinasikan miras tradisional dengan bahan campuran berbahaya, salah satunya adalah metanol yang merupakan produk denaturasi alkohol sehingga berbahaya jika dikonsumsi.²

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), setiap harinya sekitar 225 juta liter metanol dikonsumsi, dan hal tersebut menimbulkan *outbreak* di beberapa negara termasuk Indonesia

dengan jumlah korban lebih dari 800 orang dan angka kematian mencapai 30%. Metanol sering digunakan karena harganya yang relatif murah.³

Metanol merupakan zat yang mudah diabsorpsi oleh tubuh, baik secara ingesti, inhalasi, maupun kontak langsung. Sebenarnya metanol bukan merupakan zat yang berbahaya, namun hasil metabolismenya di dalam tubuh menghasilkan zat yang berbahaya bagi tubuh manusia, salah satunya adalah asam format bebas yang bersifat sangat toksik.

Asam format berperan sebagai inhibitor *cytochrome-c oxidase* yang menyebabkan jaringan tidak dapat menggunakan oksigen dengan maksimal. Selain itu, asam format dapat menembus

sawar darah otak (*blood brain barrier*) sehingga dapat menyebabkan toksisitas sistem saraf pusat.⁴ Berdasarkan data WHO menyebutkan bahwa salah satu toksisitas yang ditimbulkan adalah toksisitas pada nervus optik yang pada akhirnya menyebabkan gejala gangguan penglihatan yang diawali dengan neuropati nervus optik yang dapat berdampak pada terjadinya degenerasi akson yang dapat terlihat secara mikroskopis.⁵

Penanganan medis dengan cepat diketahui dapat mencegah komplikasi dari keracunan metanol. Antidotum (penawar racun) sering digunakan untuk meredakan reaksi intoksikasi karena metanol. Antidotum yang sering digunakan diantaranya adalah ethanol atau fomepizole, yang bekerja langsung menunda metabolisme metanol menjadi asam format sampai metanol dieliminasi dari tubuh manusia baik secara natural maupun dengan bantuan dialisis.⁶

Selain obat yang tersebut diatas, baru-baru ini ditemukan bahwa ranitidin yang awalnya hanya digunakan sebagai terapi pendamping ternyata memiliki efek penurunan kadar asam format cukup besar yang dapat menurunkan kadar asam format hingga mendekati nilai asam format pada kondisi normal.⁷ Namun, pengaruh ranitidin terhadap kejadian degenerasi

akson akibat neuropati nervus optik yang merupakan salah satu akibat intoksikasi metanol akut belum pernah diteliti lebih lanjut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian untuk menilai pengaruh ranitidin terhadap degenerasi akson akibat neuropati nervus optik dengan menggunakan subjek penelitian tikus Wistar dengan intoksikasi metanol akut.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND) pada bulan Mei – Juli 2017. Penelitian ini menggunakan 3 (tiga) kelompok yang terdiri atas 5 ekor tikus tiap kelompoknya, yaitu: kelompok perlakuan (merupakan kelompok yang diberikan intoksikasi metanol dan setelah 30 menit kemudian diberikan ranitidin), kelompok kontrol positif (merupakan kelompok yang hanya diintoksikasi dengan metanol), dan kelompok kontrol negative (merupakan kelompok yang tidak diintoksikasi dengan metanol maupun

diberikan ranitidin). Pengamatan hanya dilakukan saat *post test* dengan membandingkan antar kelompok. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah tikus wistar jantan, usia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, tikus aktif, tidak ada kelainan anatomi.

Untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengambilan sampel dilakukan dengan *allocation random sampling*. Randomisasi langsung dilakukan karena sampel diambil dari tikus Wistar yang sudah memenuhi kriteria inklusi sehingga dianggap cukup homogen.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ranitidin dan methanol, sedangkan variabel tergantung yang digunakan adalah degenerasi akson pada kejadian neuropati nervus optik pada tikus wistar dengan intoksikasi metanol akut.

Uji normalitas distribusi data dilakukan dengan Uji Saphiro-wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 atau sampel kecil. Dari hasil perhitungan statistik didapatkan nilai $p > 0.05$ hal tersebut menunjukkan bawa data terdistribusi normal. Pada penelitian ini digunakan lebih dari 2 kelompok coba dengan 1 kali perlakuan, oleh karena itu setelah didapatkan hasil bahwa data terdistribusi normal, maka dilakukan uji varian dengan

Levene's test. Hasil uji varian menghasilkan nilai $p > 0.05$ maka varian adalah sama, sehingga uji hipotesis yang dilakukan adalah One Way Anova dan Post Hoc Benferroni.

HASIL

Penelitian ini dilakukan bulan Mei-Juli 2017 di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND). Penelitian ini menggunakan sampel preparat nervus optik tikus wistar yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus wistar yang memenuhi kriteria inklusi.

Untuk analisis statistik dari berat badan didapatkan bahwa tikus wistar telah memenuhi kriteria homogenitas berdasarkan uji yang dilakukan dengan nilai $p = 0,418$.

Setiap preparat kemudian diperiksa menggunakan mikroskop dan diklasifikasikan menjadi 10 tingkatan pada 4 lapangan pandang berdasarkan derajat degenerasi aksonnya. Hal ini kami lakukan dengan pertimbangan agar penilaian lebih teliti dan seobjektif mungkin.

Derajat dari degenerasi akson nervus optik didapatkan dengan cara

melihat preparat histopatologi. Dikatakan terdegenerasi bila ditemukan adanya perubahan bentuk akson, pembengkakan atau penciutan akson, kekacauan struktur aksoplasma atau hilangnya akson, pembentukan ovoid (debris akson). Perhitungan dilakukan dengan

menggunakan mikroskop dengan perbesaran 100x untuk melihat lapangan pandang besar dan 400x untuk melihat lapangan pandang kecil. Penilaian derajat degenerasi akson dilakukan pada 4 lapangan pandang yang kemudian hasilnya akan dijumlahkan.

Tabel 1. Perbandingan Derajat Degenerasi Akson antar Kelompok

Variabel	Kelompok	n	Rerata ± SB	F	Nilai p
DDAT	K	5	9,20 ± 4,025	11,431	0,321
	P1	5	19,80 ± 3,96		
	P2	5	15,8 ± 2,39		

Uji One Way Anova, p : nilai kebermaknaan, bermakna jika $p > 0,05$

DDAT : Derajat Degenerasi Akson Tikus

Berdasarkan data pada tabel perbandingan derajat degenerasi akson antar kelompok percobaan maka diketahui semua kelompok perlakuan berdistribusi normal dan homogen dengan rerata kejadian degenerasi akson seperti di dalam

tabel, sedangkan untuk Nilai F hitung yang terdapat pada tabel menunjukkan jumlah yang lebih besar dari pada F tabel, hal tersebut menunjukkan bahwa hipotesis yang diajukan tidak terbukti.

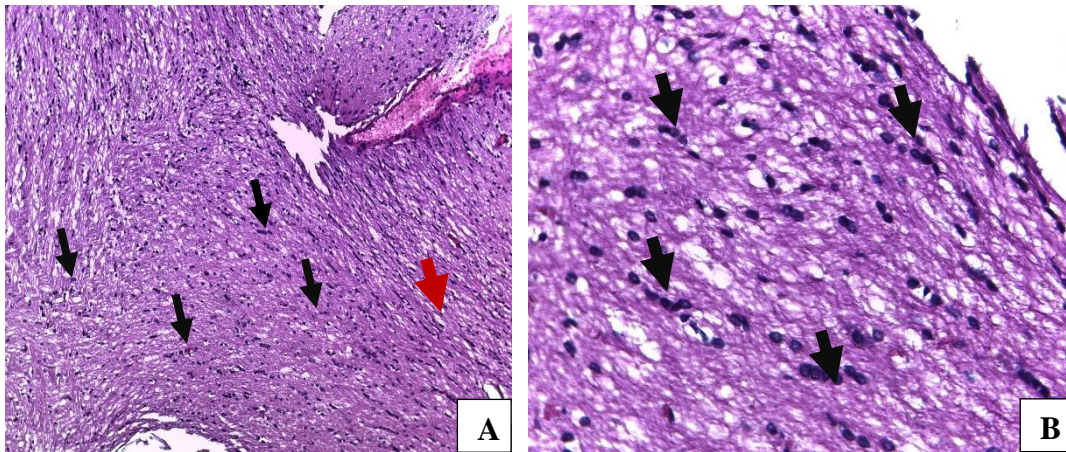
Tabel 2. Analisis Perbandingan Derajat Degenerasi Akson Antar Kelompok

Kelompok	Perbedaan Rerata	IK 95%		Nilai p
		Minimum	Maksimum	
K vs P1	10,6	-16,82	-4,38	0,001
K vs P2	6,6	-12,82	-0,38	0,037
P1 vs P2	4,0	-2,22	10,22	0,298

p = nilai kebermaknaan (bermakna bila $p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif (K) dengan kelompok kontrol positif (P1) dan perlakuan (P2).

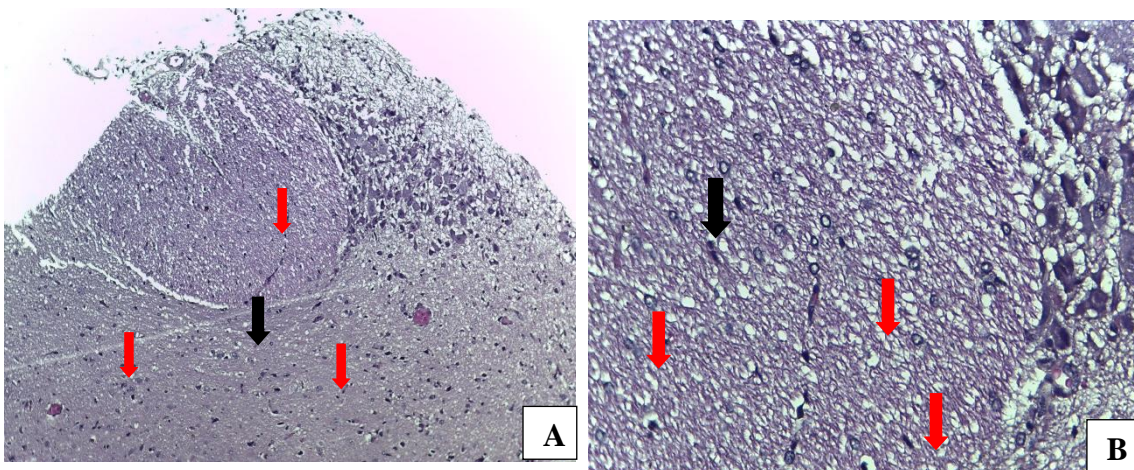
Namun, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif (P1) dan kelompok perlakuan (P2).



Gambar 1. Gambar Histopatologi Nervus

Optik Tikus Wistar Kelompok Kontrol Negatif. Perbesaran: (A) 100X dan (B) 400X (HE). Panah hitam menunjukkan gambaran akson yang masih baik (berwarna hitam, berbentuk bulat atau seperti layangan) dan panah merah menunjukkan akson yang telah

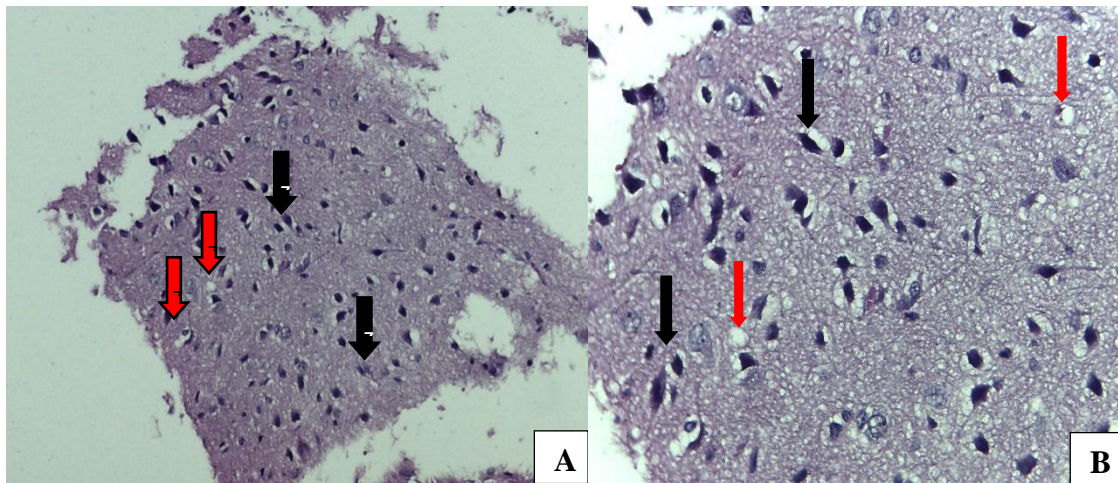
terdegenerasi. Pada kelompok kontrol negatif jumlah akson yang masih baik lebih mendominasi dari pada akson yang terdegenerasi.



Gambar 2. Gambaran Histopatologi

Nervus Optik Tikus Wistar pada Kelompok Kontrol Positif. Perbesaran: (A) 100X dan (B) 400X (HE). Panah hitam menunjukkan gambaran akson yang masih baik (berwarna hitam, berbentuk bulat atau seperti layangan) dan panah merah

menunjukkan akson yang telah terdegenerasi. Pada kelompok kontrol positif jumlah akson yang terdegenerasi lebih mendominasi dari pada akson yang masih baik.



Gambar 3. Gambaran Histopatologi

Nervus Optik Tikus Wistar pada Kelompok Perlakuan. Perbesaran: (A) 100X dan (B) 400X (HE). Panah hitam menunjukkan gambaran akson yang masih baik (berwarna hitam, berbentuk bulat atau seperti layangan) dan panah merah menunjukkan akson yang telah terdegenerasi. Pada kelompok perlakuan jumlah akson yang masih baik lebih mendominasi dari pada akson yang terdegenerasi (hampir sama dengan kelompok kontrol negatif).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dan perhitungan statistik, ditemukan bahwa derajat degenerasi akson antara kelompok kontrol positif (tikus yang diberikan perlakuan berupa intoksikasi metanol akut) dan kelompok perlakuan (tikus yang diberikan perlakuan berupa intoksikasi metanol akut beserta pemberian ranitidin setelah 30 menit) tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hal tersebut didukung oleh penelitian Korabathina K. (2015), metanol yang diabsorpsi sepanjang traktus

gastrointestinal didistribusikan secara luas dalam cairan tubuh dengan volume distribusi 0,6L/kg yang mencapai kadar puncaknya dalam darah dalam waktu 30-90 menit setelah paparan, sedangkan kadar puncak ranitidin dalam plasma dicapai dalam 1-3 jam. Sehingga saat dilakukan pemberian ranitidin pada menit ke-30 setelah intoksikasi metanol, metanol sudah mencapai kadar puncaknya dalam darah yang ternyata tidak dapat dicegah perubahannya menjadi zat toksik oleh ranitidin, sehingga pemberian ranitidin dengan dosis 30 mg/kgBB tidak memberikan dampak yang besar dalam mencegah degenerasi akson nervus optik.¹³

Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dag Jacobsen dan Kenneth E. Mc Martin (1986) menyebutkan bahwa waktu metabolisme metanol pada tikus lebih cepat jika dibandingkan dengan manusia sehingga saat pemberian ranitidin dimungkinkan sudah tinggi kadar metanol yang sudah dimetabolisme menjadi zat toksik yang tidak dapat ditangani dengan pemberian ranitidin dosis 30mg/kgBB.³⁸

Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak diberikan perlakuan apapun) jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif dalam perhitungan statistiknya didapatkan hasil yang

signifikan, sehingga terbukti adanya perbedaan yang bermakna. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan pemberian intoksikasi metanol akut menyebabkan terjadinya degenerasi akson pada nervus optik. Hasil ini sesuai dengan penelitian Sharpe (1982) yang menyebutkan bahwa intoksikasi metanol dapat menyebabkan toksisitas okular karena inhibisi sitokrom oksidase di nervus optik akibat akumulasi asam format. Hal ini akan mengakibatkan inhibisi ATP dan disrupsi fungsi dari nervus optik yang dapat terlihat secara mikroskopis dalam bentuk degenerasi akson.²³

Keterbatasan dari penelitian ini berupa keterbatasan variasi waktu dan dosis pada saat pemberian ranitidin, sehingga hanya ranitidin dosis 30 mg/kgBB yang diberikan 30 menit setelah intoksikasi metanol akut yang diketahui tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap derajat degenerasi akson nervus optik pada tikus wistar yang diintoksikasi metanol akut.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Pemberian ranitidin 30 mg/kgBB pada kejadian degenerasi akson akibat neuropati nervus optik pada tikus wistar dengan intoksikasi metanol

- akut tidak memberikan hasil yang signifikan.
2. Terjadi degenerasi akson pada kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diberikan metanol dosis toksik 14g/kgBB(0,56ml/kgBB) dengan hasil perhitungan statistik yang menunjukkan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan perlakuan apapun.
 3. Terjadi degenerasi akson pada kelompok perlakuan yaitu kelompok yang diberikan metanol dosis toksik 14g/kgBB(0,56ml/kgBB) ditambah dengan ranitidin 30 mg/kgBB 30 menit setelah pemberian metanol dengan hasil perhitungan statistik yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang tidak diberikan ranitidin setelah 30 menit pemberian metanol.
 4. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian ranitidin dosis 30mg/kgBB dengan penurunan derajat degenerasi akson akibat neuropati nervus optik pada tikus wistar yang diintoksikasi dengan metanol akut.

Saran

1. Diperlukan penelitian yang membandingkan waktu pemberian ranitidin untuk me
2. Mengetahui tingkat keefektifan kerja ranitidin dilihat dalam segi waktu pemberian dalam mencegah metabolisme metanol yang menghasilkan zat toksik yang dapat menyebabkan degenerasi akson nervus optik.
3. Diperlukan penelitian yang membandingkan antara pemberian dosis ranitidin untuk mengetahui tingkat keefektifan kerja ranitidin dilihat dalam segi banyaknya dosis ranitidin yang diberikan dalam mencegah metabolisme metanol yang menghasilkan zat toksik yang dapat menyebabkan degenerasi akson nervus optik.
4. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme kerja ranitidin dalam melindungi otak, nervus cranial, maupun perifer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mulyadi, Mohammad. Info Singkat Kesejahteraan Sosial. Darurat Miras Oplosan [internet]. 2014. cited 2017 Jan: Vol.VI,No.24/II/P3DI/Desember/2014
2. WHO. Global status report on alcohol and health. World Heal Organ

- [Internet]. 2014;1–100. Available from:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsruprofiles.pdf
3. Methanol Poisoning Outbreaks. World Health Organization; 2014.
 4. Public Health England. Methanol: Toxicological Overview. England: Public Health England; 2015.
 5. Daniel M Fein, Young-Jin Sue. Methanol Ingestion. Pediatric In Review. 2011; Vol.32.
 6. Sharma R, Marasini S, Sharma AK, Shrestha JK, Nepal BP. Methanol poisoning: ocular and neurological manifestations. *Optom Vis Sci*. 2012;89(2):178–82.
 7. Halisa S, Prayitnaningsih S, Way O. Perbandingan Efek Ranitidin , Dexametason dan Kombinasinya terhadap Kadar Asam Format Darah dan Pelepasan Sitokrom C Retina pada Model Tikus Intoksikasi Metanol Akut Comparison of Ranitidine , Dexamethasone and Their Combination Effect on Blood Formic Acid. 26(3):171–5.
 8. Levin, L. Adler's physiology of the eye. St Louis: Mosby; 2011.
 9. Zhang, Jie, Rubin, Richard M, Rao, N. Anatomy and Embryology of the Optic Nerve. 2006. [Internet]. Available from:
<http://www.oculist.net/download/502/profile/ebook/duanes/pages/v7/v7c025.html#r3>
 10. Science Blogs. Ask a Scienceblogger: Sensation and Perception Basics [internet]. 2010. Cited: 2017 Mar 04. [Internet]. Available from:
<http://scienceblogs.com/thoughtfulanimal/2010/06/30/ask-a-scienceblogger-sensation/>
 11. Methanol Basics [Internet]. Methanol Institute. [cited 2017 Jan 28]. Available from:
<http://www.methanol.org/Methanol-Basics.aspx>
 12. McCoy HG, Cipolle RJ, Ehlers SM, Sawchuk RJ, Zaske DE. Severe methanol poisoning. Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *Am J Med*. 1979;67(5):804–7.
 13. Korabathina K. Methanol Toxicity [Internet]. 2015. Available from:
<http://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview>
 14. Barceloux, DG et al . Methanol Guidelines - AACT/EAPCCCT American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. 2002; 40 (4): 415-446.
 15. Acid-Base Physiology: 8.6 Metabolic Acidosis due to Drugs and Toxins [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from:
http://www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook/ab8_6a.php
 16. Wallage HR, Watterson JH. Formic acid and methanol concentrations in death investigations. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2008;32(3):241–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397576>
 17. Liu D, Zhou S, Chen J, Peng S, Xia W. The Intoxication Effects of Methanol and Formic Acid on Rat Retina Function. 2016. [cited in 2017 April 5].
 18. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. What is a LD50 and LC50. Canada: Government of Canada; 2017.

19. Paasma, R et al. Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clinical Pharmacology*. 2009; 9: 5.<http://www.biomedcentral.com/1472-6904/9/5> accessed 5 March 2017.
20. Gee P, Martin E. Toxic cocktail: methanol poisoning in a tourist to Indonesia. *Emergency Medicine Australasia*. 2012;24: 451-453.
21. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features, Diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):208–25.
22. Rohleder N, Kirschbaum C. Effects of nutrition on neuro-endocrine stress responses. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2007;10(4):504–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563471>
23. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. Methanol optic neuropathy: a histopathological study. *Neurology* 32: 1093- 1100, 1982.
24. Barceloux D, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*. 2002; 40(4): 415–446.
25. Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(2):137-141. doi:10.4103/0301-4738.77035.
26. Ranitidine [Internet]. 2016 [Updated 2010 Oct 10; cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/ranitidine.html>.
27. Ding J. *Handbook of Metabolic Pathways of Xenobiotics*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2014.
28. van Hecken AM, Tjandramaga TB, Mullie A, Verbesselt R, de Schepper PJ. Ranitidine: single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(2):195–200.
29. El-Bakary A a, El-Dakrory S a, Attalla SM, Hasanein N a, Malek H a. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2010;29(2):93–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026516>
30. Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(3):233–46.
31. Kerrison JB. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17:481–8.
32. Danesh-Meyer H, Kubis KC, Wolf MA. Chiasmopathy Survival *Ophthalmol*. 2000; 44: 329–35.
33. Dunphy EB. Alcohol and tobacco amblyopia: a historical survey. *Am J Ophthalmol*. 1969;68:569–78.
34. Knöferle J, Koch JC, Ostendorf T, Michel U, Planchamp V, Vutova P, et al. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107(13):6064–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2851885&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Raff MC, Whitmore AV, Finn JT. Axonal self-destruction and neurodegeneration. *Science*.2002.296:868–871.
36. Kerschensteiner M, Schwab ME,

- Lichtman JW, Misgeld T. In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nat Med.*2005.11:572–577.
37. Knöferle J, Koch JC, Ostendorf T, Michel U, Planchamp V, Vutova P, Tönges L, Stadelmann C, Brück W, Bähr M, Lingor P. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. 107:6064–6069.
38. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and Ethylene Glycol Poisoning: Mechanism of Toxicity, Clinical Course, Diagnosis and Treatment. *Med Toxicol.* 1986;1(5):309–34.