|  |  |
| --- | --- |
| **METANOL ZEHİRLENMESİ VE SAĞALTIM YAKLAŞIMI**  **Mustafa Cüneyt Gezen1, Nuri Bingöl1**  1 T.C. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Programı, İstanbul, Türkiye | |
| **Özet** | |
| Metanol (metil alkol, CH3OH) odun ispirtosu olarak bilinir. Odun talaşının damıtılması yoluyla elde edildiği gibi, son zamanlarda düşük basınç altında doğal gazda da elde edilir. EC Nr. 200-659-6; CAS Nr. 67-56-1; UN 1230 Metanol, 3 (6.1), PGII, (D/E). Boya çıkarıcılarda, antifrizlerde ve cam temizleme sıvılarının yapısında yer alır. Ayrıca içten yanmalı motorların yakıtlarında katkı maddesi olarak kullanılır. Toksisitesi, genellikle ya alkollü içkilere karışmasıyla kazara ya da bilinçli olarak intihar için kullanılır. Metanol toksisitesi, onun iki toksik metabolitinin oluşumuna dayanır: Formaldehit (HCOH) ve formik asit (HCOOH). Bu noktadan çıkarak, sağaltıcı yöntemler bu iki metabolitin oluşmasını engellemeye ya da onların vücuttan uzaklaştırılmasına dayanır.  ***Anahtar sözcükler****: Toksisite, metabolik asidoz, folat, metabolit, intoksikasyon.* | |
|  |  |
| **METHANOL INTOXICATION AND THERAPEUTIC APPROACH**  **Mustafa Cüneyt Gezen1, Nuri Bingöl1**  R.o.T. Uskudar University, Institute of Health Sciences, Occupational Health and Safety Programı, Istanbul, Türkiye | |
|  | |
| **Abstract** | |
| Methanol (methyl alcohol, CH3OH) is known as wood sprit. It is also obtained in natural gas under low pressure in recent times, as obtained by distillation of wood chips in the past. It is placed in paint removers, antifreeze and glass cleaning liquids. EC Nr. 200-659-6; CAS Nr. 67-56-1; UN 1230 Methanol, 3 (6.1), PGII, (D/E). It is also used as an additive in the fuels of internal combustion engines. Toxicity is often used for accidental or conscious suicide by mixing with alcoholic beverages. Methanol toxicity is due to the formation of its two toxic metabolites: formaldehyde and formic acid. From this point, therapeutic methods are based on preventing the formation of these two metabolites or removing them from the body.  **Keywords:** *Toxicity, metabolic acidosis, folate, metabolite, intoxication.* | |

**1. Giriş**

Metanol renksiz, farklı kokusu olan uçucu ve yanıcı bir sıvıdır. Kapalı kap testiyle parlama noktası 12oC’dir. Kapalı atmosferlerde buharlarının patlama aralığı %6-36,5’tur. Sindirim sisteminden çok iyi emilir. Yutmayla alındıktan 30-90 dakika sonra pik düzeye ulaşır. Toksisite genelde ağız yoluyla alımından sonra olmakla birlikte, akciğerlerden ya da ciltten de önemli ölçüde emilim gerçekleşebilir. Hafif toksisiteden sonra serum yenilenme ömrü 14-20 saat, şiddetli toksisiteden sonra 24-30 saattir. Alımı izleyen en yüksek derişim böbrekler, karaciğer ve sindirim sisteminde görülürken, vitröz humar ve optik sinirde de düzeyi yüksektir. Metanolün %90-95 gibi büyük bir bölümü karaciğerden, %22-50’si böbreklerden ve çok az miktarı ise akciğerlerden atılır. Toksisitenin nedeni, metanolün, karaciğerde alkoldehidrogenaz (AD1H) enzimleriyle parçalanarak formaldehit’e ve daha sonra aldehitdehidrogenaz enzimleriyle de formik asit’e dönüşmesidir.

Formik asit birikimi klinik belirtilerle ilintilidir. Burada görülen laktik asidozun nedeni; formik asitin mitokondrial solunumu sınırlandırıcı etkisi ve bunun sonucunda görülen dokularda oksijen azalmasıdır (hipoksia). Retinada formaldehit oluşumu özellikle “kör sarhoş” diye tanımlanan körlüğe neden olan optik papillit ve retinal ödeme yol açar.

Formik asitin karbon dioksit ve suya parçalan-masında folat bir kofaktör olduğundan olayı, folat eksikliği olan alkolikler metanol toksisitesine daha çok duyarlıdırlar. Toksisiteye neden olan metanol miktarı değişiklik gösterir. %40’lık çözeltilerde 15mL gibi küçük dozlarda bile ölüm olayları rapor edilmiştir. Ancak 30 mL lik %40’lık çözelti ölümcül doz olarak kabul edilmesine karşın, 500-600 mL enjekte edildikten sonra yaşanan olgular rapor edilmiştir.

**2. Materyal ve Yöntem**

Bu çalışmanın hazırlanması konusunda literatür araştırması yöntemi benimsenmiştir.

**3. Bulgular**

Metanolün toksik metabolitlerine dönüşümü uzun zaman aldığından, zehirlenmelere bağlı belirtiler 12-18 saatten önce ortaya çıkmayabilir. Eğer birlikte etanol de alınmış ise, belirtiler daha da geç ortaya çıkabilir.

Kardinal klinik bulgular; merkezi sinir sistemi depresyonu (etanole benzer şekilde), görme bozukluğu, karın ağrısı ve metabolik asidozdur. Hastaneye geldiğinde kişi konfüze ve hatta şiddetli olgularda koma durumunda olabilir. Vertigo nöbetleri ve baş ağrısı da görülebilir. Görme bozukluğu insidansı yaklaşık %50dir. Bunlar diplopi, bulanık görme, görme keskinliğinin azalması, fotofobi, karlı bir bölgeye bakma gibi tanımlamalar, görme alanında daralma ve körlüktür. Klinisyen nistagmus, fikse ve dilate pupiller, retinal ödem, optik atrofi veya optik diskte hiperemi gibi bulgular saptayabilir. Bilgisayarlı tomografi (CT)’de parkinsonizm ile uyumlu sayılabilecek bazal gangliyon enfarktları görülebilir.

Metanol, potansiyel bir mukozal tahriş edicidir ve hastaların yarısından çoğunda şiddetli karın ağrısı ve pankreatit sıkça rapor edilmiştir. Ancak şiddetli alıma rağmen, sindirim sistemi bulguları görülmeyebilir. Düşük tansiyon ve düşük nabız geç bulgulardır ve kötüye gidiş olduğunu gösterir. Hastanın gidişatı serum metanol derişiminden çok asidozun şiddeti ile ilişkilidir.

Metanol intoksikasyonunun tanısı öykü, belirgin klinik bulgular, geniş anyon açıklık ve metabolik asidozun bulunması ile konur. Tanının doğrulanması maddenin kanda gösterilmesine dayanmasına karşın gecikmeye bağlı morbiditeden kaçınmak için uygun klinik tablo ortaya çıktığında ivedilikle sağaltıma başlanmalıdır. Endojen kaynaklardan oluşan metanol derişimi 0,05 mL/dL’dir. Asemptomatik kişilerde pik düzeyi 20mL/dL’nin altındadır.

Endojen kaynaklardan oluşan metanol derişimi 0,05 mL/dL’dir. Asemptomatik kişilerde pik düzeyi 20mL/dL’nin altındadır. 50mL/dL’nin üzerindeki değerler şiddetli zehirlenmeyi gösterir. Merkezi sinir sistemi belirtileri 20mg/dL’nin ve göz sorunları 50mg/dL’nin üzerinde ortaya çıkar. 150-200mg/dL üzerindeki değerlerde ise ölüm riski artar. Ayırıcı tanıda etilen glikol, diyabetik ketoasidoz, izoniyazit salisilatlar, demir, laktik asidoz ve fenformin toksisiteleri ile üremi gibi geniş anyon açıklık, metabolik asidoza neden olan durumlar düşünülmelidir.

**4. Sağaltım**

İntoksikasyondan kuşkulanıldığında damar yolu (IV) açılır, kan glikozu bakılır ve endikasyon varsa tiamin ve naloksan verilir.

Sağaltımda yer alan genel önlemler:

1- Destek sağaltım,

2- Asidozun düzeltilmesi,

3-Toksik metabolitlere dönüşümü azaltmak için fomepizol ya da etanol verilmesi,

4-Metanolu elimine etmek için hemodiyaliz.

Şayet hasta alımdan hemen sonra gelmişse, gastrik lavaj uygulanabilir. Lavaj sıvısı olarak 5-10 kez 300 mL %3-5’lik sodyum bikarbonat çözeltisi kullanılır. Geç kalma durumunda gastrik lavajın hiçbir yararı yoktur. Metanolün aktif karbona bağlanması çok zayıftır; bu yöntemin yararı yoktur. Gerekirse entübasyon uygulanır. Kan pH’sını normale getirmek için sodyum bikarbonat (yemek sodası, NaHCO3) çözeltisi verilmelidir. Çünkü metanolün görme bozukluğu gibi toksik etkileri, metabolik asidozun düzeltilmesi ile bir miktar düzelir. Bu amaçla %8,4 derişimde hazırlanmış (1mEq/ml) sodyum bikarbonat çözeltisi 1-2 mEq/kg dozunda, izotonik sodyum klorür serum içine katılarak hastaya yavaş yavaş IV yolla uygulanır. Fomepizol başlangıç sağaltımında başarılı bir biçimde kullanılır, ancak bu konuda fomepizolun etilen glikol zehirlenmesinde kullanılması kadar deneyim yoktur.

Bir alkoldehidrogenaz engelleyici olan fomepizol, toksik metobolit oluşumunu önler. Fomepizol, etanolün tersine merkezi sinir sistemi depresyonu yapmaz. Çoğu uzmanlar, erişkin metanol toksitesinde etanol yerine fomepizolü önermektedir.

Ancak fomepizol kullanımı diyaliz endikasyonunu değiştirmez. Kimi klinisyenler ise sağaltımda etanolü tercih etmektedirler Çocuklarda fomepizol kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Fomepizol 15mg/kg’a yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir 10mg/kg’-lık 4 dozda verilir. Her doz 30 dakikalık bir süreyle damar yolundan yavaş infüzyonla verilir. Fomepizol dializle atılacağından diyalize giren hastalar da doz sıklığı arttırılmalıdır.

**5. Tartışma**

Metanol zehirlenmesinde, sağaltımın başlangıcında klasik olarak etanol kullanılır. Etanolün alkoldehidrogenaz enzimlerine 10-20 kat daha fazla afinitesi vardır ve bunu kompetatif olarak engeller. Toksik metabolit oluşumunu tümüyle engelleyebilmek için 100-150mg/dL’lik etanol düzeyi sağlanmalıdır. 100mg/dL’nin altındaki düzeylerde etkinlik düşüktür ve toksisite artar.

Etanol damardan, ağızdan ya da nazogastrik tüp yoluyla verilebilir. Ancak damar yolu (IV) tercih edilmelidir. Damar yolunun komplikasyonu yüzeysel tromboflebite neden olur. Damar yolu çözeltisi %5’lik serum dekstroz içinde %10 etanol içermelidir. Oral dozda %20 ya da %30’luk derişim kullanılabilir. 100-150 mg/dL etanol düzeyini sağlamak için damardan ya da ağızdan 0,6-0,8gr/kg yükleme dozu ve saatte yaklaşık 0,11gr/kg lık sürerlik dozu verilmelidir.

Eğer önerilen %5’lik serum dekstroz içinde %10’luk etanol kullanılırsa, yükleme dozu 10mg/kg ve sürerlik dozu saatte 1,6mg/kg olur. Eğer hasta etanol bağımlısı (yani artmış hepatik eliminasyon) ise sürerlik infüzyonuna 15gr/kg’dan başlanmalıdır.

Metanol düzeyi sıfıra gelinceye dek etanol verilmesi sürdürülmelidir. Eğer diyalize başlanmış ise, etanol diyaliz edilen bir madde olduğundan, etanol sürerlik dozu daha yüksek olmalıdır (0,24 g/kg/sa). Etanol verilmesiyle hipoglisemi görülürse, kan glikoz düzeyi izlemi uygulanmalıdır.

Görme ve merkezi sinir sistemi bozuklukları bulguları görüldüğünde 25 mg /dL metanol düzeylerinde, metanol düzeyine bakılmaksızın şiddetli metabolik asidoz varlığında ve 30mL’nin üzerinde metanol alımında diyaliz uygulanmalıdır. Hemodiyaliz, periton diyalizinden daha etkilidir. Diyaliz hem maddeyi hem toksik metabolitleri elimine eder. Fomepizol sağılımı alan hastalarda diyaliz endikasyonları değişmez. Folat metabolizmasında kofaktör olduğundan folat eksikliği olanlarda folat verilir. Bütün hastalara birkaç gün boyunca damar yoluyla 50mg/kg folat verilmesi önerilir.

20 mg/dL ’nin üstündeki dozlar toksik kabul edilir. 40 mg/dL üstü çok ciddi bozukluklara yol açar. 80-100 mg/dL’lik düzey genellikle ölümcül sınır düzey olarak kabul edilir.

**6. Sonuç**

Yüksek anyon açıklığından dolayı tanımlanamayan bir metabolik asidoz ya da illegal alkollü içeceklerin alınmasını izleyen zaman diliminde kronik alkol içicilerinde ortaya çıkan görme güçlüğü veya nörolojik bozukluklar gibi bulgularla gelen tüm hastalarda metanol zehirlenmesi kuşkusu duyulmalıdır. Metanol intoksikasyonunda ölüm oranı, aşırı metabolik asidoz (pH ≤6.90), suni solunum aparatı gerekliliği ve hasta kabulde koma ve felç olaylarına bağlıdır. Metanol zehirlenmelerinde bikarbonatın, etanolün ve destek sağaltımın yanı sıra hemodiyalizin (HD) de yaşam kurtarıcı önemli bir yeri olduğu unutulmamalıdır.

**Kaynaklar**

1- Frequently Asked Questions (FAQ) on Methanol Poisonings & Treatment <http://www.methanol.org/wp-content/uploads/2017/02/FAQ-on-methanol-poisoning-treatment-20160322-EN-general.pdf> (s/e 2018.09.06).

2- Tejas D, Aditya S. et al, “Methanol Poisoning, Predictors of Visual Outcomes”, Jama Ophthalmol/Vol 131 (Nr. 3), Mar 2013 www. jamaophth.com

3- Methanol Safety Data Sheet, Valtech Diagnostic Inc., Date of issue: 07/03/2013 Revision date: 11/15/2013 Supersedes: 10/02/2013 Version: 1.2

<https://www.labchem.com/tools/msds/msds/VT430.pdf> (s/e 2018.09.06)

4-Kute V B, Godora S M et al, “Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: A single-center experience”, Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2012;23(1):37-43

5- Clary J J (editor), (2013), The Toxicology of Methanol, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.

6- Charles J C and Heilman R L, “Metabolic Acidosis”, Hospital Physician, March 2005, pp.37-42.

7- Kavalcı C, Sezenler E et al, “Metanol Zehirlenmesi: Olgu Sunumu”, Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi 2011, Cilt: 2 Sayı:1, ss.14-16.

8- Demircan A, Keles A et al, “Fatal Methanol Poisoning”, Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care, Vol.9, Issue 1, March 2000.

9- Sturkenboom, van Rieke & Uges, “Treatment of Ethylene Glycol and Methanol Poisoning: Why Ethanol?”, Netherlands Journal of Critical Care, Vol.13-Nr.6-December 2009, pp.297-302.

10- Vural N. (2005), Toksikoloji, A. Ü. Eczacılık Fak. Yayın nr. 73, Ankara.