



Derleme

Metil Alkol (Metanol) İntoksikasyonu

Methyl Alcohol (Methanol) Intoxication

Tuğçe Koca*, Ahmet Hilal

Öz: Metanol odunun destrüktif distilasyonundan elde edilen berrak, renksiz ve yüksek derecede toksik bir maddedir. Genellikle endüstriyel çözücülerde, boyalarda, verniklerde, benzin karışımlarında ve otomobillerde çözücü ve antifriz olarak kullanılan metanol, tadı ve kokusundan dolayı içilemeyen bir alkol türüdür. Distile alkollü içkilerin üretimi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkabilmektedir. Metanolün kazara ya da intihar amacıyla alınması intoksikasyona neden olabilmektedir. Sıklıkla oral yoldan intoksikasyonlara neden olur, nadiren de inhalasyonla veya cilt yüzeyinden emilimle vücuda alınmaktadır. Metanol intoksikasyonu zaman zaman epidemiler halinde ortaya çıkmaktadır. Metil alkolün metabolitleri toksiktir. Metanol intoksikasyonunda semptomların çoğu metabolik asidoz ile ilişkilidir. Semptomlar genellikle santral sinir sistemi, gözler ve gastrointestinal sistem ile ilgilidir ve latent bir periyodun ardından ortaya çıkar. Körlük ve ölüm gibi çok ciddi sonuçları olabilmektedir. Prognoz metabolik asidozun derecesiyle koreledir. İnsanda metil alkolün toksik dozu geniş bir aralıktadır. Radyolojik incelemelerde ve otopsi çalışmalarında bazal ganglion kanaması ve nekrozu, putamende hemoraji elde edilen bulgulardır. Otopsi yapılan olguların kanındaki metanol düzeyleri oldukça farklılık göstermektedir. Alkollü içki fiyatlarında artış ile birlikte bireylerin kendi içkilerini üretmeye başlaması veya sahte içkiye yönelmeleri intoksikasyon vakalarında ve ölümlerde ciddi bir artışa neden olmuştur. İntoksikasyon olgularının ve ölümlerin daha fazla artmaması için toplumun bilgi düzeyini arttırmaya yönelik gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Metanol, Metanol İntoksikasyonu, Ölüm

Abstract: Methanol is a clear, colorless and highly toxic substance obtained from destructive distillation of wood. Methanol, which is generally used as solvent and antifreeze in industrial solvents, paints, varnishes, gasoline mixtures and automobiles, is a type of non-drinking alcohol due to its taste and odor. It can be produced as a by-product during the production of distilled alcoholic beverages. Accidental or suicidal ingestion of methanol can cause intoxication. Methanol often causes oral intoxications. Methanol intoxication occasionally occurs in epidemics. Metabolites of methyl alcohol are toxic. Most of the symptoms of methanol intoxication are associated with metabolic acidosis. Symptoms are usually related to the central nervous system, eyes and gastrointestinal tract and occur after a latent period. It can have serious consequences such as blindness and death. Prognosis is correlated with the degree of metabolic acidosis. The toxic dose of methyl alcohol in human is in a wide range. Hemorrhage and necrosis in the basal ganglia and hemorrhage in the putamen are the findings obtained in radiological examinations and autopsy studies. Methanol levels in the blood of the autopsy cases are quite different. In our country, there has been a significant increase in the number of intoxication cases and deaths as individuals started to produce their own drinks or turned to fake drinks due to the increasing prices of alcoholic beverages. In order not to increase the number of intoxication cases and deaths, the government should make the necessary arrangements and take precautions as soon as possible.

Keywords: Methanol, Methanol Toxicity, Death

DOI: 10.17986/blm.2020.v25i2.1336

Tuğçe Koca: Araş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana
Eposta: tugcekoca02@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-9089>

Ahmet Hilal: Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana
Eposta: ahmethilal@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8316-8105>

Bildirimler

* Sorumlu Yazar

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir mali destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma derleme niteliğinde bir makale olduğu için etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamakta olup Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Geliş: 12.09.2019

Düzeltilme: 11.12.2019

Kabul: 27.01.2020

p-ISSN: 1300-865X

e-ISSN: 2149-4533

www.adlitipbulteni.com

1. Giriş

Metanol ilk olarak 1661'de Robert Boyle tarafından odun damıtmasıyla izole edilirken, kimyasal bileşimi ilk olarak 1834'te Dümas ve Peligot tarafından keşfedildi (1).

Metil alkol (metanol) bilinen en basit yapıya sahip alifatik alkolüdür. Endüstride solvent olarak kullanılır (2).

Metil Alkol (Metanol CH₃OH) renksiz, uçucu, etil alkole benzer kokuda ve yanık lezzete sahip bir sıvıdır. Molekül ağırlığı 32 g/mol olan saf metanol renksiz ve berrak bir görünüme sahiptir. Kaynama noktası 65°C'dir. Yanıcıdır ve alevlenme noktası 10°C'dir. Havada %7.3-36.5 oranında olduğunda patlayıcıdır, 464°C'de yanar. Metil alkolün sinonimleri: metanol, metil hidroksit, metil hidrat, denatüre alkol, odun ruhu, odun naftasıdır. Metil alkol endüstride lak, vernik çözücüsü, otomobillerde antifriz maddesi olarak ve birçok organik maddenin (plastik boya, film gibi) hazırlanmasında kullanılır. Alkol denatürasyonunda (etil alkole %5-10 oranında metil alkol katılır) kullanılır (3-5).

Metil alkolün alternatif bir yakıt olma potansiyeli vardır ve bunun sonucunda üretiminin istikrarlı bir şekilde artacağı öngörülmektedir. Metanol birkaç farklı karbon bazlı hammadde, örneğin; doğal gaz, nafta, ağır yağ fraksiyonları ve kömür kullanılarak üretilebilir (4,5). Endüstriyel ürünlerde kullanımı, alternatif otomotiv yakıtı olarak gündeme girmesi nedeniyle maruz kalınma riskinin yükselebileceği bildirilmektedir (5-7).

21 Mart 2017 tarih ve 30014 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliği'ne göre distile alkollü içki; insan tüketimi için hazırlanan, alkol miktarı +20 °C'da hacmen en az %15 olan, aroma katılmış veya katılmamış doğal fermentasyon ürünlerinin doğrudan distilasyonu ve/veya bitkisel maddelerin maserasyonu veya tarımsal kökenli etil alkol veya tarımsal kökenli distilat veya distilat içkilerine Türk Gıda Kodeksi doğrultusunda aroma maddeleri, şeker veya diğer tatlandırıcı ürünlerin katılması, karıştırılması ile üretilen içkidir.

Distile alkollü içkiler üretilirken alkol fermentasyonu ile meydana gelen alkollü sıvının damıtığında su ve etil alkol dışında başlıca metanol, aldehytlar (asetaldehyt, asetal), esterler (etil asetat, metil asetat) ve yüksek alkoller (2-bütanol, n-propanol, izobütanol, n-bütanol, 2-metil-1-bütanol, 3-metil-1-bütanol) bulunmaktadır. Büyük bir kısmı belirli bir dozun üzerinde toksik ve sağlığa zararlı olan bu bileşiklerin miktarları son üründe sağlık açısından güvenli kabul edilen sınırlarda tutulmalıdır. Üretim esnasında damıtma yöntemiyle, bu bileşiklerin kaynama noktaları farkından faydalanılarak bileşiklerin birbirlerinden ayrılması sağlanır. Damıtık bu amaçla; baş, orta ve son (kuyruk) ürün olarak adlandırılan 3 bölüme ayrılır.

Etil alkole göre daha düşük kaynama noktasına sahip asetaldehyt, asetal, metil asetat, etil asetat ve metanolün bulunduğu baş ürün ile daha yüksek kaynama noktasına sahip yüksek alkollerin (2- bütanol, n-propanol, izobütanol, n-bütanol, 2-metil-1-bütanol, 3-metil-1-bütanol) bulunduğu son ürün ayrılarak etil alkolden zengin orta ürün alınıp rakıya işlenir. Ancak etil alkol dışındaki bileşikler de orta ürünün alınma zamanına bağlı olarak bir miktar rakıya geçer. Damıtık alkollü içkilerde bulunan metanol, fermentasyon sırasında pektolitik enzimler aracılığıyla pektinden oluşur. Pektin kuru üzüm ve yaş üzümde daha çok kabukta ve çekirdekte bulunmaktadır. Alkol üretimi sırasında üzüm cibrelere, kabuk, çekirdek ve sap ile birlikte fermentasyona tabi tutulduklarından; bu kısımlarda bulunan çözünabilir pektik maddeler şıraya geçer ve pektolitik enzimler tarafından hidrolize uğrayarak metil alkol oluşmasına neden olurlar (8).

Tütün Mamülleri ve Alkollü İçkiler Piyasası Düzenleme Kurumu (TAPDK) verilerine göre ülkemizde dağıtılan tam denatüre ve T-tipi denatüre etil alkol ürünleri belli oranlarda metil alkol içermektedir. Halk arasında bilinen adıyla mavi ispirto ya da temizlikte kullanılan beyaz ispirto saf metil alkol değildir, aslında etil alkol olmakla birlikte denatürasyon işlemi nedeniyle metil alkol de içermektedir (9).

Evde bulunabilecek metanol içeren ürünler otomotiv ön cam yıkama sıvıları ve buz çözücüler, evsel ispirto ocağı yakıtları, boyalar, cilalar, vernikler, ahşap boyaları, boya incelticiler ve sökücüler ile diğer çeşitli çözücü ve temizleyicilerdir. Ayrıca, etanolün tüketilmemesi amacıyla içine özel olarak eklenebilir, bu tür ürünlere denatüre alkol denir (9,10).

Metanol odunun destrüktif distilasyonu ile elde edildiğinden diğer alkollere göre maliyeti daha düşüktür. Bu nedenle sahteciler tarafından alkollü içkilere karıştırılması sonucu ya da suisidal amaçlı olarak metanol içerdiği bilinen ürünlerin tüketilmesi, çocuklar tarafından bu ürünlerin kazara alınması ölümlere neden olabilmektedir (11,12). Nadiren inhalasyonel ve cilt toksisitesine bağlı intoksikasyonlar da bildirilmiştir (13-16).

Ülkemizde Turla ve ark. 1992-1997 yılları arasında yaptıkları çalışmada metanol intoksikasyonuna bağlı 124 ölüm olgusu bildirirken, İnanıcı ve ark. 1994-1998 yılları arasında yaptıkları bir başka çalışmada 205 ölüm olgusu bildirmiştir (17-19).

Eke ve ark. yapmış oldukları 2001-2004 yıllarını kapsayan çalışmada, 4 yıllık süre içinde yapılmış olan adli otopsi olgularının retrospektif olarak incelenmesiyle alkol intoksikasyonu kaynaklı toplam 40 ölüm olgusunun 18'inde etil alkol, 22'sinde metil alkol saptamıştır. Metil alkol intoksikasyonu saptananlarda metanol kaynağının

3 olguda ispirto, 10 olguda kolonya, 1 olguda ispirto ve kolonya olduğu, 8 olguda kaynakla ilgili bilgiye ulaşamadığı bildirilmiştir. Alkol düzeylerinin etil alkol olgularında 279-516 mg/dl aralığında, metil alkol olgularında 74-485 mg/dl aralığında olduğu belirtilmiştir (20).

Gülmen ve ark. Adana'da 1997-2003 yıllarında otopsi yapılan olguları kapsayan retrospektif bir çalışmada 41 vakanın ölümünün doğrudan metanol zehirlenmesinden kaynaklandığını saptamıştır (21).

Sönmez ve ark. tarafından yapılan, acil servise gelen intoksikasyon olgularını değerlendirdikleri 4 yıllık periyodu kapsayan bir çalışmada ilaçlar en fazla kullanılan madde olarak bulunmasına rağmen metil alkol (%33) en ölümcül madde olarak bulunmuştur (22).

Adli tıp uygulamalarında metil alkol entoksikasyonuna bağlı ölüm olguları oldukça sık görülmektedir. Ancak 2016 yılından itibaren bölgemizde metanol intoksikasyonu bağlı ölümler dönemsel pikler göstermektedir (23,24). Metanol intoksikasyonundan ölümlerin yanında çok sayıda hasta sakat kalmaktadır. Ölümlere ve sakat kalmalara yol açan metanol intoksikasyonlarını tekrar hekimlerin gündemine getirmenin gerekliliğini göstermektedir.

2. Metabolizma

Metanol gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve hızlı bir şekilde vücut sıvılarına dağıtılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Metanol 0 dereceli kinetikler vasıtasıyla etanolün onda biri kadar bir oranda alkol dehidrogenaz (ADH) ile yavaşça metabolize edilir. Bildirilen yarı ömür, metanol serum konsantrasyonuna (serum seviyesi yükseldikçe, yarı ömür uzar) ve metabolizmanın engellenip engellenmediğine (örneğin etanol veya fomepizol tarafından) bağlı olarak 2.5-87 saat arasında değişir. Sadece yaklaşık %3'ü böbrekler tarafından değişmeden ve %10-20'den daha az oranda solunum yoluyla atılır (25).

Alkoller kimyasal veya fiziksel oksidasyona duyarlıdır. Dolayısıyla, etanol ve metanol detoksifikasyonunun ana yolu, alkollerini asitlere oksitleyen alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaza dayanır. Metil alkol karaciğerde alkol dehidrogenaz enzimi etkisiyle NAD/NADH katalizöründe formaldehite okside olur (26).

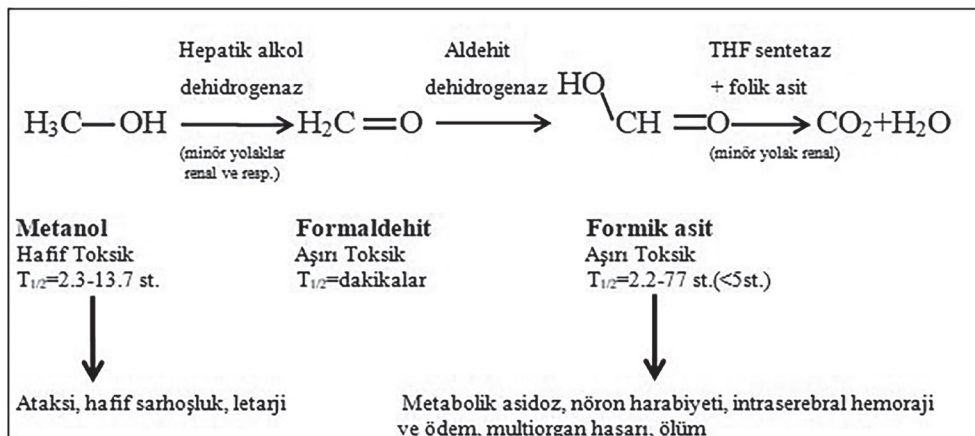
Etanol, alkol dehidrogenaz için yarışmalı bir substrattır ve metanolün formaldehite metabolizmasını yüksek derecede engeller (27). Formaldehitin metanolden 33 kat daha toksik olduğu bilinmektedir. Ancak formaldehitin yarılanma ömrü çok kısa (yaklaşık 1-2 dk) olduğundan kanda varlığı gösterilemez. Formaldehit kısa sürede formik aside dönüşür. Formik asit metanolden 6 kat toksiktir ve folata bağlı enzimler aracılığıyla CO₂ ve H₂O'ya dönüştürülerek vücuttan atılır (10,26,28) (Şekil 1). Endojen formik asitin yarı ömrü 1.9-9.3 saat arasındadır; diyaliz sırasında yarı ömür 1.5-3.1 saate düşer (25).

3. İntoksikasyon

Metil alkol intoksikasyonunun en sık nedeni etil alkole denatüran madde olarak katılmasıdır. Alkolik kişilerin ispirto gibi denatüre alkol ürünlerini içki olarak tüketmeleri buna örnektir (29).

Kronik alkoliklerin alkol içeren her şeyi içme eğilimiyle metanol içeren ürünleri alması sonucu ya da kişilerin yasal olmayan yollarla hazırlanmış normalde metanol içermemesi gereken alkollü içecekleri tüketmesi sonucu zehirlenme meydana gelebilir. Metanol zehirlenmesi gençlerde intihar hareketi olarak veya en yaygın olarak metanol bir etanol ikamesi olarak kullanıldığında yanlışlıkla ortaya çıkabilir (27).

Endüstride ise zehirlenme, metil alkol buharına maruz kalma ve cilt teması yoluyla olmaktadır. ACGIH (Association Advancing Occupational and Environmental Health, ABD) tarafından önerilen solunum için iş yeri maruz kalma sınırı (TLV-TWA) 8 saatlik



Şekil 1. Metanolün metabolik biyotransformasyonu ve klinik belirtileri (28).

bir zaman ağırlıklı ortalama olarak 200 ppm'dir, STEL: 250 ppm'dir ve yaşam veya sağlık için derhal tehlikeli olduğu düşünülen seviye (IDLH) 6000 ppm'dir (25,30-32). Yine ACGIH verilerine göre cilt temasında müsaade edilen azami konsantrasyon 200 ppm (270 mg/m³)'dir (31-33).

Metil alkol zaman zaman epidemiler şeklinde toplu zehirlenmelere ve toplu ölümlere de yol açmaktadır (27, 34-36). Dünyada en ünlüsü, 1951'de Atlanta'da gerçekleşen ve %35-40 metanol içeren 90 galonluk yasadışı viskinin tüketilmesi neticesinde 323 zehirlenme ve 41 ölüm ile sonuçlanan hadisedir (10,27,37). Ülkemizde ise 2004 yılında 21, 2005 yılında 23, 2015 yılında 28 kişinin tüketilen sahte rakıdaki metanol nedeni öldüğü ve onlarca kişinin hastanelik olduğu bildirilmiştir (23,38,39).

Kaya ve ark. Mayıs 2016'dan 2017'ye kadar geçen sürede Adana Adli Tıp Kurumunda otopsi yapılan olguları retrospektif olarak incelendikleri çalışmada 78 olgunun ölümünün metanol intoksikasyonu nedeniyle gerçekleştiğini bildirmiştir (24).

Metanol tüm temas yollarından (deriden, solunum yoldan veya gastrointestinal yoldan) kolayca ve hızlıca absorbe olan, kolayca tüm membranlardan geçen ve böylece su miktarlarına göre tüm doku ve organlara eşit miktarda dağılabilen bir sıvıdır. Endojen üretimden ve diyet kaynaklarından elde edilen normal kan konsantrasyonu 0.00015 g/dL veya daha azdır (3,40).

İnsanlar için ölümcül doz kesin olarak bilinmemektedir, ancak kanıtlar bunun geniş bir aralıkta değişebileceğini göstermektedir. Minimum ölümcül doz genellikle yaklaşık 100 ml olarak belirtilir (10). Çeşitli çalışmalarda ölümcül oral metanol dozunun 30-240 ml (25,41), 1gr/kg (41), 300-1000mg/kg (42), 0.5 ml/kg (43) olduğu kabul edilmektedir. Kandaki minimum öldürücü konsantrasyon 0.04 g/dL'dir (3).

Bennett ve ark. 323 vakalık çalışmalarında %40'lık metanolden sadece 15 ml alımın ardından ölümcül bir intoksikasyon gerçekleştiğini (37), Ziegler çalışmasında metil alkol saf alındığında, bir çay kaşığının körlüğe, bir onsun ölüme neden olduğunu bildirmiştir (44). Öte yandan, 500 ml'denn daha fazla oral alıma rağmen ölüm veya körlüğün meydana gelmediği bir vaka bildirilmiştir (10). Metanol zehirlenmesinden kaynaklanan oküler morbidite iyi bilinmektedir. 4 ml kadar tüketimin ardından körlük vakaları bildirilmiştir (9,10).

Metanol alımı öncesinde etanol alınması ya da birlikte alınmaları belli bir metanol dozu için toksisiteyi etkilediği gibi bu konuda zeminde yatan folat eksikliğinin de önemli olduğu görüşü vardır. Bunlar insanda minimum toksik doz sınırının genişliğini açıklayabilecek faktörlerdir (10,45).

Farklı maruziyet yollarını takiben, en yüksek metanol konsantrasyonu kan, aköz ve vitröz hüümörde ve safrada ve de beyin, böbrekler, akciğerler ve dalakta bulunur (40).

Metanolün kendisi esasen toksik değildir; sarhoşluğa neden olabilir ancak sitotoksik özelliklere sahip değildir. Toksikiteden asıl sorumlu olan metanolün metabolitleridir (10). Metanol formaldehit ve sonra formik aside dehidrojenasyon ile metabolize edilir. Bu iki metabolit, oldukça reaktiftir, doku proteinlerine kolayca bağlanır ve sitokrom oksidaz sisteminin inhibisyonu yoluyla oksidatif metabolizmaya müdahale ettiği bilinmektedir (10,46).

Toksitenin çoğu formaldehit ile ilişkilendirilmiş olsa da, formik asidin bu etkilerden daha fazla sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Serum formik asit konsantrasyonlarının metanol seviyelerine göre klinik bulgularla daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (10). Metanol zehirlenmesinin oküler belirtilerin tek başına formik asit uygulanarak hayvan modellerinde çoğaltılabildiği gösterilmiştir (40,47). İnsan ve insan olmayan primatlar formik asiti oksitleme kapasiteleri sınırlı olduğu için metanolla indüklenen nörotoksisiteye yüksek derecede hassastır (40).

Başlangıçta formik asit birikimi doğrudan asidoza neden olabilir. Mitokondride solunum zincirinin en ucunda sitokrom oksidaz kompleksinin inhibisyonu "histotoksik hipoksiye" yol açar. Oksidatif fosforilasyonda bozulmaya neden olduğundan laktik asit birikimine neden olur ve asidoz derinleşir. Laktat, formik asitin hücre içi solunum ile etkileşime girmesi ve anaerobik metabolizmayı teşvik etmesi şeklinde üretilir. Laktat konsantrasyonları arttıkça ve doku hipoksisi arttıkça, pH daha da düşer ve daha fazla ayrışmamış formik asit oluşumuna yol açar. Hem format hem de laktik asit, metanol zehirlenmesinde görülen anyon açığı artışına katkıda bulunur (48).

4. Klinik

Metanol zehirlenmesinin semptomları ve belirtileri genellikle santral sinir sistemi, gözler ve gastrointestinal sistem ile sınırlıdır. Semptomların çoğu metabolik asidoz ile ilişkilidir (10,25,48).

Metanol zehirlenmesinin kliniği tipik olarak hafif santral sinir sistemi depresyonu ve ardından kısmen metanol dozuna bağlı olarak yaklaşık 12-24 saat süren latent bir süre içerir. Gecikme süresi metanolün formaldehite yavaş dönüşmesinden kaynaklanır. Bununla birlikte, bu aralık oldukça değişken olabilir ve bir saatten az olabileceği gibi 72 saate kadar da uzayabilir. Latent dönem metanol etanol ile aynı anda alındığında daha uzundur (10,25,48).

Metanolün oral alımından sonraki ilk birkaç saat içinde asidoz genellikle görülmez, çünkü toksik ürünlerle metabolize olmamıştır. Osmolar boşlukta belirgin bir

yükselme olabilir; 10 mOsm/L'lik bir osmolar boşluk, metanolün toksik konsantrasyonlarıyla koreledir (25).

30 saate kadar süren latent bir süreden sonra, şiddetli anyon açığı metabolik asidoz, görme bozuklukları, körlük, nöbetler, koma, miyoglobini ile akut böbrek yetmezliği ve ölüm meydana gelebilir. Metil alkol zehirlenmesinde primer toksik faktör metabolik asidozdur. Bu tip zehirlenmede sarhoşluk önemli bir semptom değildir (9).

Görme bozuklukları yaygındır ve göz kararması, bulanık görme, parlama, fotofobi, görme alanı kusurları veya hastaların "bir kar fırtınası görmek" şeklinde ifade ettikleri görme kusurundan ışık algısının total kaybına kadar uzanır. Büyük bir epidemide, en azından hafif asidozu olan tüm hastalar ve asidozu olmayan hastaların yarısından fazlasında bazı görsel belirtiler görüldüğü bildirilmiştir. Anormal pupil ışık refleksi; azalan bir reaksiyondan sabit ve dilate pupillere kadar uzanmaktadır (10,25,49,50). Funduskopik inceleme, optik disk hiperemisi veya solukluğu, venöz genişleme, peripapil ödem ve retinal veya optik disk ödemi gösterebilir. Bilinci açık hastalarda 6 saat içinde görme bozuklukları oluşabilir (25,49).

Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk ve konfüzyon genellikle hafif-orta dereceli metanol zehirlenmesinde görülür. Metanol, etanol ile karşılaştırıldığında çok az öfori ortaya çıkar. Şiddetli metanol zehirlenmesi vakalarında koma ve kasılmalar oluşması, beyin ödemi varlığına işaret eder. Körlüğe ek olarak, şiddetli metanol zehirlenmesinden kurtulanlar rijidite, bradikinezi, hafif tremor, maske yüz, uyuşukluk ve hafif demans ile karakterize Parkinson benzeri bir ekstrapiramidal sendrom geliştirebilirler. Bu klinik etkiler genellikle putamenlerde ve subkortikal beyaz cevherde nekrozun ve bazen hemorajinin radyografik kanıtlarıyla ilişkilidir. Bazı yazarlara göre bu hemorajilerin diyaliz sırasında kullanılan heparin nedeniyle meydana geldiği öne sürülmekle birlikte diyaliz yapılmayan hastalarda da putaminal hemoraji geliştiği gösterilmiştir. Şiddetli metanol zehirlenmesinin nadir görülen diğer nörolojik komplikasyonları olan transvers miyelit, kognitif defisit ve psödobulbar palsy ise hipoksi ve hipotansiyonun yokluğunda da ortaya çıkabilmektedir (17,48,51).

Metanol tipik olarak bulantı, kusma ve karın ağrısına neden olabilir. Karın ağrısı, pankreatit gelişiminin bir sonucu olarak şiddetli olabilir, ancak gastrointestinal semptomların olmaması ciddi toksisiteyi dışlamaz. Yüksek serum amilaz ile tanımlanan akut pankreatit, şiddetli metanol zehirlenmesinin yaygın bir komplikasyonudur ve otopsi çalışmalarında pankreatit teyit edilmiştir. Hepatik aminotransferazların yükselmesi genellikle hafif ve geçicidir (10,48).

Miyoglobini metanol zehirlenmesinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Bununla birlikte, miyoglobini

varlığı böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (48,52).

Önemli asidozlu olgularda Kussmaul solunumu gözlenebilir. Bradikardi, şok, uzun süreli koma, nöbet, persistan asidoz ve anüri kötü prognostik bulgulardır. Metanol zehirlenmesi salgınları sırasında ölüm genellikle solunum yetmezliği ve ani solunum durması sonucu ortaya çıkar (10).

5. Laboratuvar Özellikleri

a. Asit-Baz Bozuklukları

Artmış anyon açıklı ciddi metabolik asidoz ve artmış osmolar gap varlığı kuvvetle metanol veya etilen glikol zehirlenmesi olduğunu gösterir. Bununla birlikte, bazı klinik durumlar da benzer laboratuvar anormallikleri üretebilir. Örnekler diyabetik ketoasidoz, alkolik ketoasidoz, çoklu organ yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kritik hastalıktır (10,48,50).

b. Osmolal Gap(OG)

Osmolarite (litre çözelti başına osmol) ve osmolalite (kilogram çözücü başına osmol) çözelti içinde çözülen partikül sayısının ölçümüdür. Osmolal gap, ölçülen osmolalite ile hesaplanan osmolarite arasındaki farka dayanarak serumdaki ölçülmemiş ozmotik açıdan aktif bileşenlerin hızlı bir tahminidir. Fizyolojik durumda, yaklaşık 10 mOsm/kg H₂O'luk bir osmolal gap vardır. OG için anlamlı değer 10-15 mOsm/kg H₂O'dan daha büyüktür. Metanol içilmesi, önemli bir osmolal boşluk (OG) üretebilir. Desilitre başına her miligram metanol için OG yaklaşık 0.34 mOsm/kg yükselir. 50 mg/dL'lik bir metanol konsantrasyonu (500 mg/L), OG'yi 17 mOsm/kg H₂O yükseltir. Metanol metabolitlerinin OG'e katkısı azdır bu nedenle maksimum OG, metabolizmadan önce metanolün emilimini takiben meydana gelir. Metanol metabolizması ilerledikçe, OG azalır ve anyon açığı artar. Metanol zehirlenmesi sırasında, OG genellikle 20 mOsm/kg H₂O değerini aşar, ancak sürecin sonlarında, metanol metabolizması sırasında toksik formik asit konsantrasyonları geliştiği için OG normal olabilir. (48).

c. Hematolojik ve Biyokimyasal Anormallikler

Ciddi toksisite için rutin laboratuvar incelemeleri serum metanol ve etanol konsantrasyonları, anyon ve osmolar boşlukların hesaplanması ile serum elektrolitleri, serum kalsiyum, tam kan sayımı, serum kan üre azotu ve kreatinin, idrar analizi, serum ozmolaritesi, hepatik aminotransferaz enzimleri, serum amilaz ve serum kreatin kinazı içerir (48,50). Serum metanol konsantrasyonlarının klinik etkilerle ilişkisini zorlaştıran çeşitli faktörler

numune zamanlaması, bireysel değişkenlik, toksik metabolitlerin konsantrasyonu ve etanol alımıdır (48,50).

20 mg/dL'nin (200 mg/L) altındaki pik metanol konsantrasyonları genellikle asemptomatiktir. Ancak metanol konsantrasyonunun yorumlanması, içilmesinden itibaren geçen süreyi, etanolün birlikte alınması ve asit baz durumunu dikkate almayı gerektirir. 50 mg/dL'nin (500 mg/L) üzerindeki pik metanol konsantrasyonları, özellikle artmış anyon açıklı metabolik asidoz varsa ciddi zehirlenmeye işaret eder (48,52).

Etanolün birlikte alınması, belirli bir metanol konsantrasyonu ile ilişkili toksisiteyi azaltır ve metanol maruziyeti ile korele olan işaret ve semptomların ekspresyonunu geciktirir (48,53).

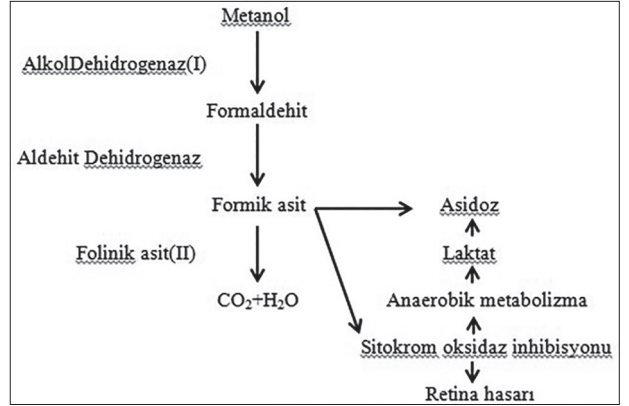
6. Tedavi

Zehirlenen tüm hastaların başlangıç yönetiminde olduğu gibi, hava yolu açıklığının, yeterli ventilasyonun ve yeterli sistemik perfüzyonun sağlanması için genel önlemler alınmalıdır. Gastrik lavaj, kalan zehirleri çıkarmak için geleneksel olarak önerilebilir, ancak metanol gastrointestinal sistemden çok hızlı bir şekilde emildiği için ancak alımdan hemen sonra uygulandığında faydalıdır (10).

Metanol intoksikasyonu için tedavinin temeli, alkol dehidrogenazın fonksiyonunu bloke eden ve böylece toksik metabolitlerin oluşumunu önleyen bir antidotun uygulanmasıdır. Hastalarda ayrıca metabolik asidoz ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve hemodiyaliz de gerekebilir. Şu anda ADH metabolizmasını bloke etmek için kullanılan iki antidot vardır: yarışmalı bir ADH substratı olan etanol ve yarışmalı bir ADH inhibitörü olan fomepizol (28,54).

Etanol, akut metanol zehirlenmesinin tedavisinde geleneksel bir antidottur. Alkol dehidrogenaz için metanolden yaklaşık on kat daha fazla afiniteye sahiptir, kan serumundaki konsantrasyonu yaklaşık 22 mmol'un üzerinde olduğunda metanolün formaldehite dönüşümünü etkili bir şekilde engeller. Fomepizol (4-metilpirazol) ADH'ye metanolden birkaç kat daha fazla afiniteye sahip başka bir etkili antidottur (39,45). Fomepizol yakın zamanda (2013) DSÖ Temel İlaçlar Listesine eklenmiştir, ancak ulaşımı henüz sınırlıdır (29,45,55). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu ortamda tercih edilen antidot olarak etanolün yerini almıştır (29,55).

Etanol ADH için bir substratken, fomepizol (4-metilpirazol) yarışmalı olarak ADH enzimini inhibe ederek metabolit oluşumunu engeller. (Şekil 2) Yüksek doz etanolün istenmeyen etkileri fomepizolde bulunmadığından, şiddetli zehirlenmelerde tercih edilen antidottur (56).



Şekil 2. Antidotlar tarafından metanolün zararlı etkilerinin ortadan kaldırılması: (I) etanol ve fomepizol hem metanol metabolizmasını hem de toksik metabolitlerin oluşumunu engeller. Bu tedavi yaklaşımı çok önemlidir. (II) Folinik asit formik asit metabolizmasını artırabilir; bununla beraber klinik uygulamada bu etki (I)'dekinden çok daha az önemlidir (56).

Fomepizolü etanol yerine antidot olarak tercih etmenin birkaç nedeni ADH'ye etanolden daha yüksek afinitesi olması, minimal yan etki, fomepizol kan seviyelerinin izlenmesine gerek olmaması, hastanede yoğun bakım ünitesinde yatış gerektirmemesidir (29,55).

Bilinen veya şüpheli metanol zehirlenmesi olan hastalarda fomepizol ya da etanol ile antidot tedavisine başlama endikasyonları; ≥ 20 mg/dl plazma metanol konsantrasyonu (litre başına 6.2 mmol) ya da toksik miktarda metanol alımını ile birlikte litre başına >10 mOsm/L'lik bir osmolal gap olması ya da şüpheli metanol alımı ile birlikte arteriyel pH seviyesi <7.3 , serum karbondioksit seviyesi <20 mmol/L, osmolal boşluk >10 mOsm/L kriterlerinden en az ikisinin bulunmasıdır (29,48,55).

Etanol tedavisinin klinik amacı, 100 ila yaklaşık 150 mg/dl arasında bir terapötik serum etanol seviyesine ulaşmaktır. Metanol zehirlenmesi için önerilen etanol dozları; yükleme dozu olarak intravenöz 0.6-1 g/kg (%10 glukoz çözeltisi içinde 7.5-12.5 ml etanol/kg) veya oral olarak %40 etanol çözeltisinden 2.5 ml/kg'dır (29,48,55).

Fomepizol hemodiyalize girmeyen hastalar için 15mg/kg başlangıç yükleme dozu ve her 12 saatte bir 10mg/kg idame dozu olacak şekilde 100 ml %0.9 NaCl ya da %5 dekstroz içinde 30 dk'lık infüzyonla uygulanır. Fomepizol kendi metabolizmasını indüklediği için tedavinin 48. saatinden sonra doz 15 mg/kg'a yükseltilir. Hemodiyalize giren hastalar için ilacın ilk dozdan 6 saat sonra ve ardından her 4 saatte bir verilmesi dışında, hemodiyaliz geçirmeyen hastalara verilen dozlarla aynıdır (29,48,55).

Hemodiyaliz, metanolü ve toksik metabolit formik asidini kandan uzaklaştırır. Genel olarak, oküler belirtiler gösteren tüm vakalarda ve böbrek yetmezliği gelişen tüm olgularda semptomlara bakmaksızın diyaliz kullanılmalıdır. Hemodiyaliz endikasyonları; 50 mg/dL (15.6 mmol/k) veya daha fazla bir serum metanol konsantrasyonunu, metabolik asidozun varlığı, nöbet, koma ve görüsel rahatsızlıkları içerir (27,28,48).

Kanıtlardan ziyade klinik deneyime dayanan kılavuzlara göre plazma metanol konsantrasyonu desilitre başına 20 mg'ın altına düşene kadar tedavinin sürdürülmesini gerektirir (litre başına 6.2 mmol metanol), tedavinin sonlandırılabilceği kesin nokta tanımlanmamışsa da, plazma metanol konsantrasyonu desilitre başına 25-30 mg (litre başına 9.4 mmol metanol) olduğunda tedavinin kesilmesinin güvenli olacağı belirtilmektedir (29,48).

Formik asit metabolizması ve folik aside bağımlı enzim sistemleri arasında daha önce tarif edilen ilişki, folik asidin metanol zehirlenmesinde terapötik bir katkı maddesi olarak rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bilinen veya şüpheli metanol zehirlenmesi olan tüm hastalara folik veya folinik asit her 4 saatte bir 50-100 mg doz intravenöz olacak şekilde uygulanmalıdır (10,48). Ayrıca normal pH değerlerine ulaşabilmek için çok yüksek miktarlarda bikarbonat (NaHCO₃) vermek gerekebilir (9,48).

7. Prognoz

Metanol zehirlenmelerinin mortalitesi yüksektir. Başvuru sırasında metabolik asidozun derecesi (düşük serum bikarbonat, yüksek anyon açığı, serum laktat ve format konsantrasyonları), negatif serum etanol, ciddi asidotik olduğunda respiratuar kompanseasyon eksikliği ve koma kötü prognozu ön gören risk faktörleridir (45).

Hastaneye girişten teşhise kadar geçen süre oldukça önemlidir. Giriş sırasındaki serum metanol konsantrasyonu ile mortalite arasında tutarlı bir korelasyon yoktur, ancak kötü sonucu olan hastalar sıklıkla daha yüksek serum metanol konsantrasyonuna sahiptir. Son olarak, ciddi anlamda kötü hastalarda görülen stres kaynaklı hiperglisemi de kötü prognostik faktör olarak öne sürülmüştür (45).

Hassanian-Moghaddam ve ark. 2007 yılındaki çalışmalarında mortalite oranının hastaneye gelişinde komatöz durumda olan hastalarda %90 iken komatöz olmayanlarda %20 olduğunu, daha sonra ölen hastaların ve sağ kalanların ilk arter kan gazı değerlerinde ortalama pH'da anlamlı bir fark olduğunu bildirmiştir (57).

Bir başka çalışmada tedavi edilmemiş metanol zehirlenmesinin %28 ölüm oranı ve hayatta kalanlarda %30 görme eksikliği veya körlük oranıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

McNally tarafından yapılan 725 vakanın incelemesinde, 90'ın total körlük yaşadığı ve 85'inde akut zehirlenme sırasında bir dereceye kadar görme bozukluğu olan 335 kişinin yaşamını sürdürdüğü bununla birlikte, görme bozukluğunun iyileşmesinin sağ kalanlar arasında yaygın olduğu bildirilmiştir (10).

Chew ve ark. tarafından bildirilen epidemide, hepsi bir dereceye kadar asidik ve 15'i akut fazda görme bozukluğu olan 26 kişi olduğu, ancak sadece ikisinin kalıcı görme kaybı yaşadığı bildirilmiştir (58).

Metanol intoksikasyonu sonucu sağ kalan bireylerde sonraki 6 ay içerisinde mortalite oranının normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (59).

8. Postmortem Bulgular

a. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular

Metanol intoksikasyonu sonucu ölen olgularda makroskopik incelemede internal ve eksternal postmortem bulgular anoksi/hipoksiyi düşündürülen bulgulara benzer özelliktedir. Olgularda serebral ödem ve konjesyon, intraserebral kanama, pulmoner ödem, mide mukozasında erozyon ve hemoraji saptanabilmektedir. Nadiren subendokardiyal kanama gösterilmiştir. Karaciğerde hepatosteatoz, mikronodüller, makronodüller ve mikst tip siroz gibi kronik alkolizme bağlı değişiklikler gözlenmektedir (25,60).

Gözlenen yaygın histopatolojik özellikler; serebral konjesyon ve ödem, bazal ganglion kanaması, bazal ganglion nekrozu, histolojide putamende kapiller tıkanıklık, hiperemi ve putamenin hemorajik nekrozu tespit edilebilir. Olgularda, optik siniri çevreleyen dokuda kanamalar görülebilmektedir. Akciğerlerde alveoler ödem ve hemorajiler, karaciğerde mikroveziküler ve makroveziküler yağlı değişiklik ve böbreklerde glomerüloskleroz, tübüler dejenerasyon, hidropik değişiklikler ve interstisyel kanamalar (20,27,60,61).

Japonya'da Mittal ve ark. ölümle sonuçlanan 28 vakalık çalışmalarında vakaların %85.7'sinde parietal kortekste nöronların büzülmesi ve dejenerasyonu görüldüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada putamen dejenerasyonu ve nekrozu (%7,14), optik kiazmada hemoraji (%3.5) ve süngerimsi dejenerasyon (%7,14) gözleendiği, tüm olgularda ciddi renal tübüler dejenerasyon ve yamalı nekroz görüldüğü bildirilmiştir (62).

b. Postmortem laboratuvar örneklerinin alınması, saklanması ve taşınması

Metanol intoksikasyonu olgularında non-spesifik otopsi bulguları dışında patognomonik bulgu saptanamadığından tanı sürecinde en önemli basamak toksikolojik

incelemelerdir. Bu nedenle uygun örneğin seçilmesi, örneklerin uygun yöntemlerle ve uygun miktarda alınması, uygun şekilde saklanması ve laboratuvara gönderilmesi gerekmektedir. Adli toksikolojik analizde kullanılacak postmortem kan örneği ideal olarak femoral veya juguler ven bölgesinden ve yeterli miktarda (yaklaşık 10-30 mL) alınmalıdır. Çürüme ve kan örneklerinin bozulması durumunda alkol tayininde vitröz sıvının kullanılması önerilmektedir. Kan örnekleri % 0.5-2 (w/v) oranında NaN_3 , NaF gibi koruyucu maddelerin uygulandığı temiz ve ağzı kapaklı tüplere alınmalı, üzeri etiketlenerek kime ait olduğu (isim, yaş, cinsiyet), örneğin cinsi, alındığı tarih ve saat yazılmalıdır. Otopside alınan örneklerin laboratuvara ulaştırılmasına kadarki süreçte güvenlik zincirine uyulmalı, saklama ve transportu soğuk zincirde gerçekleştirilmelidir. İdeal olanı örnekler alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırılıp toksikolojik analiz yapılması olsa da zaman zaman analize kadar bir süre beklemesi gerekebilir. Böyle bir durumda birkaç gün içinde analizi yapılacak antemortem veya postmortem örnekler 4°C de; daha uzun süre bekleyecek örnekler ise (-20) - (-80) $^\circ\text{C}$ 'de saklanmalıdır (20,63-65).

c. Postmortem laboratuvar bulguları

İnsanda metanol zehirlenmesi sırasında kan metanol ve formik asit konsantrasyonları oldukça değişkendir. Postmortem metil alkol düzeylerinin çeşitli çalışmalarda 74-485 mg/dl aralığında (20), 55-479 mg/dl aralığında (66), 151-300 mg/dl aralığında (18), 18,2-465 mg/dl aralığında(24), 50-755 mg/100 ml aralığında (67) ve 0-826 mg/100 ml (23) aralığında olduğu bildirilmiştir.

Mittal ve ark. çalışmalarında kandaki ve iç organlardaki metanol seviyelerinin değişken olduğunu, ortalama metil alkol seviyesinin 155,87 mg (maksimum 420,4 mg) olduğunu, 7 vakanın kanında metil alkol saptanmadığını; ancak, tüm bu durumlarda, vissera ve mide içeriklerinde metil alkolün varlığını ortaya koyduklarını bildirmiştir (62).

Yarılma süresinin bu kadar geniş aralıkta değişmesiyle ilgili olarak içilen orijinal bileşiğin hacmi ve metanol yüzdesi, hayatta kalma süresi, tıbbi müdahale uygulanıp uygulanmadığı, eşzamanlı etanol kullanımı, ölümle materyalin alındığı zaman arasında geçen süre, materyal alımı ve incelemeye kadar geçen süre gibi birçok faktör neden olarak ileri sürülebilir (20,68,69).

Tıbbi müdahale olmaksızın gerçekleşen ölümlerdeki postmortem metanol ve formik asit seviyeleri ölümü açıklayacak kadar yüksektir. Ancak tıbbi müdahaleye rağmen ölümle sonuçlanan olgularda postmortem metanol ve formik asit seviyelerinin ölümcül dozun altında bulunma ihtimali söz konusudur. Bu durumlarda, antemortem

örneklerin analizi, elde edilen sonuçların yorumlanmasına yardımcı olmak açısından önemlidir. Ayrıca, kullanılan tıbbi müdahale teknikleri de dahil olmak üzere eksiksiz bir vaka geçmişi ve biliniyorsa sağkalım süresi analitik sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırır. Bireylerin ölü bulunduğu aşırı dozda metanol alımı durumunda ise ölüm sonrası metanol ve formik asit konsantrasyonları ölüm nedenini açıklamak için yeterlidir (69).

Hastane yatışı olan ve hemodiyaliz uygulanan olguların postmortem düşük kan metanol seviyelerine kıyasla çok yüksek beyin sapı metanol düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir. Hemodiyalizin toksik kan metanol konsantrasyonlarını etkili bir şekilde azalttığı bilindiğinden beyin metanol konsantrasyonları kan seviyelerinden birkaç kat daha yüksek olabilir. Bu nedenle daha uzun sağkalım süresi olan olguların kan analizine ek olarak otopside sonra beyin metanol analizinin yapılması da önerilmektedir (68).

Ayrıca metanol alımı ile ölüm arasında önemli bir zaman boşluğu olan ve kanda metanol negatif saptanan olgularda vitröz humor veya kan örneklerinde formik asit tayini ile metanol zehirlenmesi doğrulanabilmektedir (70).

9. Sonuç

Ülkemizde son yıllarda otopsi yapılan veya hastaneye başvuran metanol zehirlenmesi vakalarının çoğunluğu, alkolü kendi üreten ya da ucuz olduğu için sahte olarak tanımlanan alkollü içecek kullanan kişilerden oluşmaktadır. Alkollü içki ücretlerinin artması ile birlikte sahte (bandrolsüz) içki satışında veya evde kendi başlarına damıtılmış alkol üretenlerin sayısında artış gözlenmektedir. Ruhsatlı etil alkol dağıtımıcısı ve satışıçılarının yanı sıra metil alkolün kaçak bir şekilde piyasa sürülmesi de metil alkol zehirlenme vakalarında artışa neden olmaktadır. Bu nedenle kimyasalların etkin bir şekilde denetiminin yapılmasıyla, vatandaşların denetimsiz ürünleri kullanmasının önüne geçilebilir ve metanol zehirlenmeleri önenebilir.

Kaynaklar

1. Bozzano G, Manenti F. Efficient Methanol Synthesis: Perspectives, Technologies and Optimization Strategies. Prog Energy Combust Sci. 2016;56:71-105. <https://doi.org/10.1016/j.peccs.2016.06.001>.
2. Kayaalp SO. Alkoller In: Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş;1998. p. 921-33.
3. Shafi H, Imran M, Usman H, Sarwar M, Tahir M. Eight Fatalities Due to Drinking Methanol-tainted Alcohol in Pakistan: A Case Report. Egypt J Forensic Sci. 2016;6:515-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejfs.2016.06.004>.

4. Chen L, Jiang Q, Song Z, Posarac D. Optimization of Methanol Yield from a Lurgi Reactor. *Chem. Eng. Technol.* 2011;34(5):817-22. <https://doi.org/10.1002/ceat.201000282>.
5. Taymaz İ, Benli M. Metanolün Taşıtlarda Enerji Kaynağı Olarak Farklı Kullanım Yöntemlerinin İncelenmesi. *Mühendis ve Makina.* 2009;50:20-6.
6. Moral A, Çankayalı İ, Sergin D, Boyacılar Ö. Deneysel Akut Metanol İntoksikasyonunda Nöromusküler Fonksiyonlar. *Türk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43:337-43. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2015.13471>.
7. Maejima K, Suzuki T, Numata H, Maekawa A, Nagase S, Ishinishi N. Recovery from Changes in the Blood and Nasal Cavity and/or Lungs of Rats Caused by Exposure to Metanol-fueled Engine Exhaust. *J Toxicol Environ Health.* 1993;39:323-40. <https://doi.org/10.1080/15287399309531755>.
8. Bulur A. Çukurova Bölgesinde Üretilen Boğma Rakıların Kimyasal Bileşimleri Üzerine Bir Araştırma (Yüksek Lisans Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2010.
9. Yayıcı N, İnanıcı MA. Metil Alkol (Metanol) Zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Foren Med.* 2005;2:101-8.
10. Kruse JR. Methanole poisoning. *Intensive Care Med.* 1992;18:391-7. <https://doi.org/10.1007/BF01694340>.
11. Baduroğlu E, Durak D. Alkol İle İlgili Adli Tıp Sorunları. *Uludağ Üni. Tıp Fakültesi Derg.* 2010;36(2):65-71.
12. Givens M, Kalbfleisch K, Bryson S. Comparison of Methanol Exposure Routes Reported to Texas Poison Control Centers. *West J Emerg Med.* 2008;9(3):150-153.
13. Wallace E, Green A. Methanol Toxicity Secondary to İnhalant Abuse in Adult Men. *Clin Toxicol.* 2009;47:239-42. <https://doi.org/10.1080/15563650802498781>.
14. Köprülü AŞ, Şener T, Sungar D, Turunç V, Kalfoğlu E. Accidental Transdermal Methanol Poisoning: Difficulties and Suggestions: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Case Rep.* 2016;24(1):89-92. <https://doi.org/10.5336/caserep.2014-41812>.
15. Vural S. Transdermal Methanol Intoxication Via Folk Medicine. *J Emerg Med Case Rep.* 2019;10(2):50-2. <https://doi.org/10.33706/jemcr.551137>.
16. Robledo C, Saracho R. Methanol Poisoning Caused by Inhalation of Solvent. *Nefrologia (English Edition).* 2018;38(6):679-80. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.013>.
17. Keklikoğlu HD, Yoldaş TK, Çoruh Y. Metanol Zehirlenmesi ve Putaminal Hemoraji: Olgu Sunumu. *J Neurol Sci. (Turk).* 2007;13:338-42.
18. Turla A, Yayıcı NO, Koç S. Ölümle Sonuçlanan Metil Alkol (Metanol) Zehirlenmeleri. *J For Med (Turk).* 2001;15(1):37-44.
19. İnanıcı MA, Birgen N, Anolay N. Methyl Alcohol Poisoning: an Autopsy Study. 18th Congress of the International Academy of Legal Medicine; 6-9 Sept. 2000, Santiago De Compostela, Spain.
20. Eke M, Büyük Y, Dinç H, Çitici I. Ankarada Otopsi Yapılmış Fatal Alkol Entoksikasyonları (2001-2004). *J For Med (Turk).* 2007;21(2):25-30.
21. Gülmen MK, Meral D, Hilal A, Akcan R, Çekin N. Methanol Intoxications in Adana, Turkey. *Toxicology Mechanisms and Methods J.* 2006;16:353-7. <https://doi.org/10.1080/15376520600616917>.
22. Sönmez E, Karakuş A, Çavuş UY, Civelek C, İpek G, Zeren C. Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2012;39(1):21-6.
23. Kurtas O, Imre KY, Ozer E, Can M, Birincioglu I, Butun C, et al. The Evaluation of Deaths Due to Methyl Alcohol Intoxication. *Biomedical Research.* 2017;28(8):3680-7.
24. Kaya K, Tok ÖK, Dip A, Hilal A, Çekin N. Methanol Related Deaths in Adana, Turkey. *Acad J Sci Res.* 2019;7(7):419-22. <https://doi.org/10.15413/ajsr.2019.0203>
25. Anderson IB. Methanol. In: Kent R. Olson, editor. *Poisoning and Drug Overdose.* 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 260-1.
26. Pohanka M. Toxicology and the Biological Role of Methanol and Ethanol: Current View. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):54-63. <https://doi.org/10.5507/bp.2015.023>.
27. Palatnick W, Redman L, Sitar D, Tenenbein M. Methanol Half-life During Ethanol Administration: Implications for Management of Methanol Poisoning From the Departments of Emergency Medicine. *Ann Emerg Med.* 1995;26:202-7. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70152-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70152-4).
28. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the Role of Extracorporeal Treatments in the Management of Acute Methanol Poisoning: A Systematic Review and Consensus Statement. *Crit Care Med.* 2015;43(2):461-72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000708>.
29. Brent J. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *Engl J Med.* 2009;360:2216-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0806112>.
30. Vural N. Toksikoloji. 2. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2005. p. 481-4.
31. Taşyürek M. İş Hijyeni & Kimyasal Etkenler. Bursa: Kimya Mühendisler Odası Bursa Şubesi Yayınları; 2014.
32. Pohanish RP. *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens.* 6th ed. USA: Elsevier; 2012. p. 1752-4.
33. NSC [Internet]. Faculty Portal: Fundamentals Industrial Hygiene 6th ed. [Updated: 3 Aug 2018]. Appendix B - ACGIH Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs) for Chemical Substances and Physical Agents 2012. Available from: <https://www.nsc.org/Portals/0/Documents/facultyportal/Documents/fih-6e-appendix-b.pdf>.
34. Swartz RD, Millman RP, Billi JE, Bondar NP, Migdal SD, Simonian SK, et al. Epidemic Methanol Poisoning: Clinical and Biochemical Analysis of a

- Recent Episode. *Medicine*. 1981;60:373-82. <https://doi.org/10.1097/00005792-198109000-00005>.
35. Aghababaeian H, Ahvazi LA, Ostadtaghizadeh A. The Methanol Poisoning Outbreaks in Iran 2018. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(2):128-30. <https://doi.org/10.1093/alcal/agz005>.
 36. Abidin MA, Jalaluddin NZ, Halim HA, Rao G, Habib MN, Suli Z. Methanol Outbreak in the District of Hulu Langat, 2018. *Med J Malaysia*. 2019;74(5):413-7.
 37. Bennett IL Jr, Cary FH, Mitchell GL, et al. Acute Methyl Alcohol Poisoning: A Review Based on Experiences in An Outbreak of 323 Cases. *Medicine*. 1953;32(4):431-63. <https://doi.org/10.1097/00005792-195312000-00002>.
 38. Cabaroğlu T, Yılmaztekin M. Methanol and Major Volatile Compounds of Turkish Raki and Effect of Distillate Source. *J. Inst. Brew*. 2011;117(1):98-105. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.2050-0416.2011.tb00449.x>.
 39. Dönderici ZS, Dönderici A, Sayan M. Adana Hıfzıssıhha Enstitüsüne Ocak 2007 ile Aralık 2011 Arasında Gönderilen Boğma Rakı Çeşitlerindeki Metanol Miktarının İncelenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2013;70(2):59-64.
 40. Klaassen CD, Watkins JB. Casarett & Doull's Toksikolojinin Temelleri. 3. baskı. Ankara: Nobel;2017. p. 755-7.
 41. Ashurst JV, Nappe TM. Methanol Toxicity. [Updated 2019 Nov 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482121/>.
 42. IPCS INCHEM [Internet]. Methanol [cited 2019 Jun 18]. Environmental Health Criteria 196. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm>.
 43. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri. Ankara: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı; 2007. p. 165-70.
 44. Ziegler SL. The Ocular Menace Of Wood Alcohol Poisoning. *Br J Ophthalmol*. 1921;5(8):365-73. <https://doi.org/10.1136/bjo.5.8.365>.
 45. Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, et al. Fomepizole versus Ethanol in The treatment of Acute Methanol Poisoning: Comparison of Clinical Effectiveness in A Mass Poisoning Outbreak. *Clin Toxicol*. 2015;53(8):797-806. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059946>.
 46. Shahangian S, Ash KO. Formic and Lactic Acidosis in a Fatal Case of Methanol Intoxication. *Clin Chem*. 1986;32(2):395-7.
 47. Martin-Amat G, McMartin KE, Hayreh SS, Hayreh MS, Tephly TR. Methanol Poisoning: Ocular Toxicity Produced by Formate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;45(1):201-8. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(78\)90040-6](https://doi.org/10.1016/0041-008X(78)90040-6).
 48. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Allister J. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(4):415-46.
 49. Hayreh MS, Hayreh SS, Baumbach GL, Cancilla P, Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, Makar AB. Methyl Alcohol Poisoning III. Ocular toxicity. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(10):1851-8. <https://doi.org/10.1001/archophth.1977.04450100153022>.
 50. Ran M, Li Y, Zhang L, Wu W, Lin J, Liu Q, et al. Clinical Features, Treatment, And Prognosis Of Acute Methanol Poisoning: Experiences In An Outbreak. *Int J Clin Exp Med* 2019;12(5):5938-50.
 51. Ünal Ö, Tombul T, Arslan H, Şişman E, Erkoç R. Metil Alkol İntoksikasyonu: Olgu Sunumu. *Van Tıp Derg*. 1999;6:31-2.
 52. Grufferman S, Morris D, Alvarez J. Methanol Poisoning Complicated by Myoglobinuric Renal Failure. *Am J Emerg Med*. 1985;3:24-6. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0735-6757(85)90006-3).
 53. Nanji AA. Absence of Symptoms and Acidosis in Potentially Lethal Methanol Poisoning. *Ann Emerg Med*. 1984;13:487. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(84\)80040-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(84)80040-2).
 54. Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. Hindawi Publishing Corporation. *Emerg Med Int*. 2013;2013:638057. <https://doi.org/10.1155/2013/638057>.
 55. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene Glycol or Methanol Intoxication: Which Antidote Should Be Used, Fomepizole or Ethanol?. *Neth J Med*. 2014;72(2):73-9.
 56. Mulder GJ, Dencker L, editors. *Pharmaceutical Toxicology*. 1st ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2006.
 57. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia SH. Prognostic Factors in Methanol Poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:583-6. <https://doi.org/10.1177/0960327106080077>.
 58. Chew WB. Alkali Treatment Of Methyl Alcohol Poisoning. *J Amer Med Ass*. 1946;130(2):61. <https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870020005002>.
 59. Chung YJ, Ho CH, Chen YC, Chen JH, Lin HJ, Wang JJ, et al. Association Between Acute Methanol Poisoning and Subsequent Mortality: A Nationwide Study in Taiwan. *BMC Public Health*. 2018;18(1):985. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5918-3>.
 60. Patil AM, Meshram SK, Kharat RD, Mohite SC, Vaz WF, Sukhadeve RB, et al. Profile of Fatal Methyl Alcohol Poisoning Outbreak - A Medicolegal Autopsy Case Study. *Indian J Med Forensic Med Toxicol*. 2013;7(1):16-20.
 61. Rohani M, Munhoz R, Haeri G. Abnormal Movements Induced by Methanol Toxicity. *Postgrad Med J* 2017;93:1. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-134947>.
 62. Mittal BV, Desai AP, Khade KR. Methyl Alcohol Poisoning an Autopsy Study of 28 Cases. *J Postgrad Med* 1991;37:9-13.
 63. Eyvaz S, Yalçın N. Canlı ve Ölü İnsan Kan Örneklerinde Metanol Entoksikasyonunun İncelenmesi. *SAU Fen Bil Der*. 2002;6(2):178-84.
 64. Turan N, Tirtıl L, Koç S. Alkol, Uyuşturucu ve Benzeri Madde İntoksikasyonlarının Adli Tıbbi Özellikleri. *Klinik Gelişim*. 2009;22:133-40.
 65. Battal D. Adli Toksikoloji Analizlerinde Biyolojik Örnek Ve Analitik Yöntem Seçimleri. *Adli Tıp Dergisi*. 2012; 27(1):44-53.

66. Azmak D, Erdönmez Ö, Altun G, Zeren C, Yılmaz A. Edirne İlinde Metil Alkol Zehirlenmesine Bağlı 13 Ölüm Olgusunun İncelenmesi. Yıllık Adli Tıp Toplantıları Kongre Kitabı. Antalya; 2002. p. 193-6.
67. Yayci N, Agritmiş H, Turla A, Koç S. Fatalities due to Methyl Alcohol Intoxication in Turkey: An 8-year Study. *Forensic Sci Int* . 2003;131:36-41. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(02\)00376-6](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(02)00376-6).
68. Andresen H, Schmoldt H, Matschke J, Flachskampf FA, Turk EE. Fatal Methanol Intoxication with Different Survival Time - Morphological Findings and Postmortem Methanol Distribution. *Forensic Sci Int*. 2008;179(2-3):206-10 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.05.014>.
69. Wallage HR, Watterson JH. Formic Acid and Methanol Concentrations in Death Investigations. *J Anal Toxicol*. 2008;32(3):241-7. <https://doi.org/10.1093/jat/32.3.241>.
70. Ghorbani H, Nezami A, Sheikholeslami B, Hedjazi A, Ahmadimanesh M. Simultaneous Measurement of Formic Acid, Methanol and Ethanol in Vitreous and Blood Samples of Postmortem by Headspace GC-FID. *J Occup Med Toxicol*. 2018;13:1. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0184-3>.