



Metanol İntoksikasyonunda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı: Olgu Sunumu

Diagnosis and Treatment Approach in Methanol Poisoning: A Case Report

© Murat Erdal¹, © Nazlı Sivil¹, © Erdem Çebişi², © Nazan Ülgen Tekerek², © Özlem Tolu Kendir³, © Oğuz Dursun²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Metil alkol sanayi sektöründe yaygın olarak kullanılan ve elde edilmesi kolay bir alkol türevidir. Metil alkol zehirlenmesi yüksek oranda ölüm riski taşıyan, metabolik asidoz, görme kaybı, santral sinir sistemi baskılanmasına neden olabilen ciddi bir tablodur. Metabolik asidozun tedavisinde bikarbonat verilebilir, aynı zamanda toksik metabolitleri de uzaklaştırmak için hemodiyaliz uygulanabilir. Etanol veya fomepizol yarışmalı inhibisyon yolu ile toksik etkilerin azaltılması için kullanılabilir. Bu makalede çocuk acil servise kusma karın ağrısı ve derin metabolik asidoz ile başvuran ve evde kendi olanakları ile alkollü içecek ürettiği öğrenilen 17 yaşında erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Metil alkol, zehirlenme, asidoz

Abstract

Methyl alcohol is an alcohol derivative that is widely used in the industry and is easy to obtain. Methyl alcohol intoxication is a serious condition that has a high mortality risk and can cause metabolic acidosis, vision loss, and central nervous system suppression. Bicarbonate can be given in the treatment of metabolic acidosis, as well as hemodialysis to remove toxic metabolites. Ethanol or fomepizole can be used to reduce toxic effects by competitive inhibition. In this article, a 17-year-old male patient who was admitted to the pediatric emergency department with vomiting, abdominal pain and deep metabolic acidosis and learned to have produced alcoholic beverages at home was presented.

Keywords: Methyl alcohol, intoxication, acidosis

Giriş

Alkoller, bir veya daha fazla hidroksil grubuna sahip hidrokarbonlardır. Cam yıkama solüsyonları, parfümler, pişirme yakıtları ve baskı solüsyonları gibi birçok yaygın ev ürününde metanol bulunur. Ayrıca metanol, otomobil yarışlarında yakıt olarak, endüstriyel solventlerde bir bileşen olarak kullanılır.¹ Buna karşın metanol zehirlenmesi sıklıkla yasa dışı yollarla üretilen alkollü içeceklerin oral alımıyla oluşmaktadır.² Metanolün kendisi çok toksik olmamakla birlikte vücutta alkol dehidrogenaz enzimi tarafından formaldehite dönüştürülür ve bu da aldehit dehidrojenaz tarafından formik aside metabolize edilir. Folata bağlı hız sınırlayıcı bir reaksiyonda formik asit,

karbondioksit ve suya parçalanır. Metanolün toksisitesi esas olarak metabolitlerinden kaynaklanır. Formik asidin kendisi, derin anyon açığı ile birlikte metabolik asidoza neden olan organik bir asittir. Mitokondriyal sitokrom oksidaz c'yi inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu bozar. NADH birikimi piruvatın laktata anaerobik dönüşümünü hızlandırarak metabolik asidozu derinleştirir. Metanolün eliminasyon yarılanma ömrü, 15 ila 30 saat arasında değişmektedir.^{1,3} Metabolik asidozun yanı sıra optik sinir hasarı, karaciğer ve böbrek hasarı ve ciddi alımlara bağlı mortalite gözlenebilmektedir. Bu yazıda evde kendi ürettiği alkollü içecekten sonra geç dönemde başvuran bir hasta klinik seyri ve tedavi yaklaşımı ile birlikte sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Erdal, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: muraterdal@doctor.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7118-9005

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.04.2021

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Olgu Sunumu

On yedi yaşındaki erkek hasta 2 gündür epigastrik bölgede ara ara olan, oral alım sonrası şiddetlenen yanıcı tarzda ağrı, kan içermeyen kusma şikayeti ile başvurduğu dış merkezde intravenöz hidrasyon yapılarak, analjezi sağlandıktan sonra siprofloksasin, proton pompa inhibitörü, anti-asit, hiyosin-N-butilbromür (Buscopan^c) ve meteklopramid reçete edilerek taburcu edilmiş. Şikayetlerinde gerileme olmaması nedeni ile çocuk acil servise başvurdu. Öyküsü derinleştirildiğinde 2 gün önce evde kendi hazırladığı alkolden 6-7 bardak aldığı öğrenildi. Özgeçmişinde üç yaşındayken koroziv madde içimine bağlı gelişen özefagus darlığı nedeni ile iki yıl gastrostomi ile takip edildiği ve tekrarlayan balon dilatasyon uygulandığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve babada kolesistektomi operasyonu öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede genel durumu orta, şuuru açık, oryantasyon ve kooperasyonu tamdı. Göz küreleri çöküktü, kussmaul solunumu vardı. Abdomen orta hatta önceki gastrostomi operasyonuna bağlı skar ve yaygın strialar mevcuttu. Kapiller geri dolum zamanı 2,5 sn olarak ölçüldü. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı.

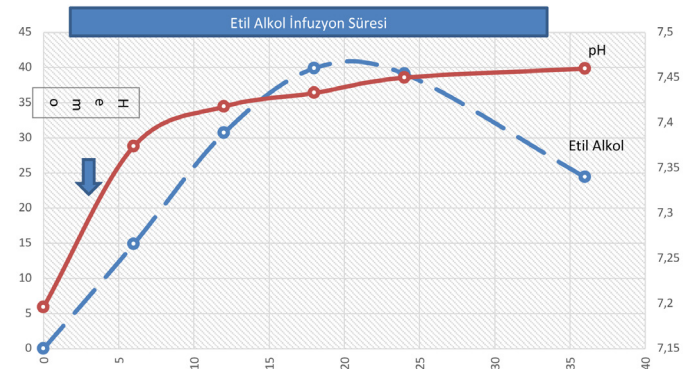
Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 18,3 g/dL, lökosit sayısı: 27,030/mm³, absolut nötrofil sayısı: 23,140/mm³, trombosit sayısı: 443.000/mm³ idi. Biyokimyasal tetkiklerinde sodyum 128,8 meq/L, potasyum 5,43 mEq/L, kalsiyum: 11,86 mg/dL, ürik asit: 13,8 mg/dL, C-reaktif protein: 2,66 mg/dL olarak sonuçlandı. Kan gazında derin metabolik asidozu vardı (pH: 7,18, PaCO₂: 13 mmHg, PaO₂: 101,2 mmHg, bikarbonat: 4,8, BE: -20,6 mmol/L, laktat: 0,64 mmol/L). Koagülasyon parametreleri normaldi. Tam idrar tetkikinde pH 5,5 dansite 1021 ve keton 3+ saptandı. Osmol açığı 24,3, anyon gap 22,2 idi. Metil alkol düzeyi çalışılmadı. Üst batın ultrasonografisinde; safra kesesi fundus ve gövde kesiminde posterioruna akustik gölgelenme veren lineer hiperekojen alan görüldü. Hastaya acil serviste metil alkol zehirlenme şüphesi ile 100 mg tiamin, 50 mg folat verildi. Folat tedavisinin altı saatte bir 50 mg olacak şekilde devamı planlandı. Fomepizol zehir danışma ile görüşülmesine karşın temin edilemediği için verilemedi.

Beş birim yükselme sağlayacak şekilde bikarbonat infüzyonu ve parantal sıvı tedavisi başlanarak hasta çocuk yoğun bakım servisine alındı. Kontrol kan gazında pH: 7,37, PaCO₂:17 mmHg, PaO₂: 135 mmHg, HCO₃: 9,7 mmol/L, laktat: 0,89 mmol/L, BE: -12,5 mmol/L olması üzerine sodyum bikarbonat tedavisi tekrarlandı. Devamında parenteral sıvı tedavisine toplam 3,000 mL/gün olacak şekilde %5 dekstroz ve %0,45 sodyum klorür içerisinde litreye 70 mEq sodyum bikarbonat eklenerek devam edildi. Zehir danışma merkezi ile görüşülerek parenteral etil alkol temin edildi ve %10'luk çözeltiden 1 mL/kg'den yükleme yapılarak 1 mL/kg/saat hızında idame infüzyon başlandı. Tıbbi tedaviye dirençli metabolik asidoz nedeni

ile hastaya 4 saatlik intermittan hemodiyaliz yapılmasına karar verildi (diyaliz planı Na: 140 mEq, K: 2 mEq, Ca: 1,75, cHCO₃: 8 mmol). İntermittan hemodiyaliz süresi içerisinde etil alkol düzeyi bakma olanağı olmadığı için infüzyon dozunda değişiklik yapılmadı. Diyaliz sonrası kontrol kan gazında pH: 7,41, PCO₂: 32 mmHg, PO₂: 47,1 mmHg, bikarbonat: 20,3 mmol/L, baz açığı: -3,2 mmol/L, laktat: 1,15 mmol/L olarak saptandı. İzlemede en yüksek 160/93 mmHg düzeyine ulaşan hipertansiyon nedeni ile yapılan renal Doppler USG normal olarak sonuçlandı. Hipertansiyonu sebat eden hastaya 5 mg amlodipin günde tek doz başlandı. Etil alkol infüzyonu yaklaşık 48 saat süre ile kan etil alkol düzeyi takibi yapılarak devam etti (Grafik). Ürik asit düzeyi normale geldi ve metabolik asidozu düzeldiği için intravenöz sıvısı 2,000 mL/güne düşülerek içeriğindeki bikarbonat tedavisi kesildi. İzlemede tansiyonları normal sınırlarda olan hastanın amlodipin tedavisi ve metabolik olarak başlanan folat tedavisi kesildi. Metanol zehirlenmesinin komplikasyonları açısından göz hastalıklarına konsülte edildiğinde görme ile ilgili bir patoloji saptanmadı. Genel durumu iyi ve yaşamsal durumu stabil olan hasta yoğun bakıma yatışının 41. saatinde genel çocuk servisine devredildi. Bir gün genel çocuk servisi izleminden sonra taburcu edildi. Safra kesesi taşı için çocuk gastroenteroloji izlemine alındı.

Tartışma

Metanol zehirlenmesi artmış anyon açıklı metabolik asidoza neden olur.⁴ Hastanın ilk başvurusunda derin metabolik asidozu mevcuttur ve anyon açığı artmıştır. Artmış anyon açıklı metabolik asidoza neden olabilen diğer durumlar arasında; etilen glikol, izopropil alkol alımı, ketoasidoz, salisilat zehirlenmesi, sepsis, iskemik barsak hastalıkları, üremi ve doğumsal metabolik hastalıklar sayılabilir. Ayırıcı tanıda; serum osmol açığı ve anyon açığı hesaplanması, serum kalsiyum düzeyi (etilen glikol zehirlenmesinde düşebilir), kan gazı, bakılabilir ise serum etanol, metanol, etilen glikol ve izopropil alkol



Grafik. Kan etil alkol ve kan pH düzeylerinin zamana göre (saat) değişimleri (Ok ile işaretli alan hemodiyaliz yapılma anını göstermektedir. En üstte etil alkol infüzyon süresi belirtilmiştir)

konsantrasyonu, hipoksik hastalarda methemoglobin düzeyi, laktat düzeyi, kan glikozu, idrar ketonu, sepsise yönelik olarak akut faz reaktanları yararlı olabilir. Metanol plazma düzeyinin 25 mg/dL üzerinde olması yeterli kanıt olmamakla birlikte acil müdahale gerektirir.¹ Hastada metanol düzeyi bakılamamıştır. Osmol açığı belirgin artmış olarak bulundu (24,3, normal değerler -2 ± 6 mOsm arasındadır). İdrarda toksik tarama negatif sonuçlanmıştır. İdrar ketonu 3+ olan hastada bu durum kusma ile ilişkilendirilmiş, izlemde kan şekeri değerleri normal seyretmiştir. Laktat düzeyi ve methemoglobin düzeyleri normaldi. Bu nedenle öykünün yönlendirmesi, karakteristik klinik özelliklerin olması, artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve osmol açığı ile hastaya metanol zehirlenme tanısı konulmuştur. Metanol zehirlenmesinde bazal ganglionları da etkileyebilen çeşitli radyolojik bulgular bildirilmiş olmakla birlikte hastanın gelişinden itibaren Glasgow Koma skorunun on beş olması ve nörolojik bulgu saptanmaması nedeni ile görüntüleme yapılmamıştır.

Zehirlenmeden formaldehit ve formik asit metabolitleri sorumlu tutulur. Metil alkol emilimi hızlı olan bir üründür. Alımdan sonra 30 ila 90 dakika arasında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır.^{5,6} Alımdan sonra en çok böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, vitroz hüner ve optik sinir etkilenir. Atılımı %90-95 oranında karaciğerden sağlanır. Semptomlar alımdan sonra 12-18 saate kadar ortaya çıkmayabilir. Etanol ile birlikte alım olursa semptomların ortaya çıkması daha uzun sürebilir. Hastada aldığı alkol içeriğindeki etil alkol ve metil alkol düzeylerinin tespit edilmesi mümkün olmamıştır. Alkol alımından 48 saat sonra semptomların belirgin olması birlikte aldığı etil alkole bağlanmıştır. Başlıca beklenen semptomlar; santral sinir sistemi depresyonu, görme bozuklukları, karın ağrısı, bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbetler. Hipotansiyon ve bradikardi geç dönem bulgusudur ve kötü prognoz gösterir.⁴ Hastada başvuru anında belirgin karın ağrısı ile birlikte kusma mevcuttur.

Tedavi; destek tedavileri, asidoza karşı bikarbonat tedavisi, metabolitlerin oluşumunu engellemek için fomepizol veya etil alkol verilmesi, toksik metabolitlerin kandan uzaklaştırılması ve asidozun düzeltilmesi için hemodiyaliz şeklinde düzenlenebilir.^{6,7}

Metil alkol zehirlenmelerinin tedavisinde etanol uygulaması uzun yıllardır tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Etanolün alkol dehidrojenaza affinitesi metanolden 10 kat fazladır.⁸ Alkol dehidrojenazın aktif kısmına bağlanarak toksik metabolitlerin oluşumunu engeller.⁹ Etanolün merkezi sinir sistemi etkileri olması ve kan düzey takibi gerektirmesi nedeni ile son yıllarda fomepizol (4-methylpyrazole) daha çok tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Fomepizolün metanole göre alkol dehidrojenaz affinitesi 1,000 kat daha fazladır. Kan düzey takibine gerek yoktur.^{10,11} Etanol veya fomepizole

kullanım endikasyonları; 20 mg/dL üzerinde plazma metanol konsantrasyonu, kanıtlanmış toksik olabilecek miktarda metanol alımı ile birlikte osmol açığının 10 mOsm/kg üzerinde olması, kuvvetli metanol zehirlenmesi şüphesi ile birlikte sonraki üç koşuldan en az ikisinin varlığı, arter pH'sinin 7,3'ün altında olması, serum bikarbonat düzeyinin 20 mmol/L'nin altında olması, osmol açığının 10 mosm/kg'nin üzerinde olmasıdır.³ Etanol ve fomepizol arasında yoğun bakımda kalış süresi ve hemodiyaliz ihtiyacı açısından bir fark bulunmadığını savunan yayınlar olmasına rağmen, tam tersine fomepizolün hemodiyaliz süresini kısalttığını belirten yayınlar da vardır.^{12,13} Fomepizol için önerilen doz bebekler, çocuklar ve ergenler için intravenöz 15 mg/kg yükleme dozu; ardından 4 doz için her 12 saatte bir 10 mg/kg; daha sonra etilen glikol veya metanol konsantrasyonları 20 mg/dL altına düşene ve hasta normal pH ile bulguya yönelik olmayana kadar her 12 saatte bir 15 mg/kg'dir.¹⁴ Hastanın yatışı sürecinde fomepizol temin edilemediği için santral venöz kateterden parenteral etanol verilmiştir. Etanol kullanımının dezavantajları hipoglisemi, hiponatremi, santral sinir sistemi depresyonu gibi olası yan etkilerinin yanı sıra santral venöz kateterden verilmek zorunluluğu ve hacim yükü riskidir.³ Bazı çalışmalarda erken diyalizin nörolojik işlevler üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Diyaliz endikasyonları santral sinir sistemi etkilenmesi, görme bozuklukları, ciddi metabolik asidoz (pH <7,25), akut böbrek yetmezliği, elektrolit bozuklukları ve tedaviye yanıtın iyi olmamasıdır.^{3,7} Muhtemel zehirlenme öyküsü olan bulguya yönelik olmayan hastalar bile yatırılıp tedavi edilmelidir. Hastada çocuk yoğun bakım servisine yatışı yapıldığı gün etanol infüzyonu yanı sıra hemodiyaliz uygulaması da yapılmıştır. Hastanın kan gazı değerlerinde düzelme olması, metil alkol ilişkili komplikasyon saptanmaması nedeni ile hemodiyaliz tekrarına gerek görülmemiştir. Aralıklı hemodiyaliz ve sürekli renal replasman tedavisi arasında belirgin bir fark bulunamamıştır.¹⁵ Bu nedenle hastada aralıklı hemodiyaliz tercih edilmiştir.

Retinanın optik siniri ve pigmentli hücreleri özellikle formik asidin doğrudan toksik etkilerine karşı hassastır ve görsel semptomlar, metanol alımının ayırt edici özelliğidir. Şikayetler arasında renk değişiklikleri, bulanık görme, karakteristik "kar alanı görüşü" ve tam körlük yer alır. Fizik muayenede, optik disklerde hiperemi veya solukluk, pupil yanıt kaybı, ciddi olgularda optik atrofi ve kalıcı görme kaybı saptanabilir. Görsel problemlerin bir kısmı düzelmekle birlikte kalıcı görme hasarı da gelişebilir.¹ Hastada görme değerlendirmesinde ve izlemde patolojik bulgu saptanmamıştır.

Prognozda hastanın ilk başvurduğu dönemdeki pH düzeyi önemlidir. Ciddi asidoz ve koma kötü prognoza işaret ederken, başvuru sırasında bilincinin açık olması ve hiperventilasyon yapabilmesi iyi prognoza işaretettir.^{12,16,17} Hastada başvuru sırasında bilinç açıldı ve hiperventilasyon ile ilişkili olarak

hipokarbisi vardı. Hasta uygun tedavi sonrası sekelsiz olarak taburcu edilmiştir.

Metanol zehirlenmesi adli bir olaydır ve bildirim yapılması yasal zorunluluktur.¹⁸ Adli muayenesi, kaydı ve bildirim yapılmıştır.

Sonuç olarak; artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve artmış osmol açığı ile başvuran, öykü, karakteristik klinik özellikler ile şüphe duyulan, ancak kan düzeyine bakılmayan hastalarda metanol zehirlenmesi düşünülmeli ve tedaviye acilen başlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.E., E.Ç., N.Ü.T., Konsept: M.E., N.Ü.T., O.D., Dizayn: M.E., E.Ç., Ö.T.K., Veri Toplama veya İşleme: M.E., N.S., N.Ü.T., Analiz veya Yorumlama: M.E., N.Ü.T., O.D., Literatür Arama: M.E., E.Ç., Ö.T.K., Yazan: M.E., O.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fein DM, Sue YJ. Methanol ingestion. *Pediatr Rev.* 2011;32:549-50.
2. Yayci N, Ağritmiş H, Turla A, Koç S. Fatalities due to methyl alcohol intoxication in Turkey: an 8-year study. *Forensic Sci Int.* 2003;131:36-41.
3. Chen TH, Kuo CH, Huang CT, Wang WL. Use of Fomepizole in Pediatric Methanol Exposure: The First Case Report in Taiwan and a Literature Review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57:351-4.
4. McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. *Adv Emerg Nurs J.* 2009;31:206-13.
5. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol.* 1991;69:157-63.
6. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA; American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:415-46.
7. Cervantes CE, Chu A, Heller D, Lemont M. Early dialysis in a rare case of combined toxic alcohols ingestion. *CEN Case Rep.* 2020;9:11-4.
8. Bergeron R, Cardinal J, Geadah D. Prevention of methanol toxicity by ethanol therapy. *N Engl J Med.* 1982;307:1528.
9. Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:102-7.
10. Burns MJ, Gaudins A, Aaron CK, McMartin K, Brent J. Treatment of methanol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *Ann Emerg Med.* 1997;30:829-32.
11. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Roberts DM, Brent J, McMartin K, et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57:1129-36.
12. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, et al. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med.* 2005;258:181-90.
13. Zakharov S, Peldcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:797-806.
14. Yaycı N, İnanıcı MA. Metil alkol (metanol) zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Foren Med.* 2005;2:101-8.
15. Zakharov S, Rulisek J, Nurieva O, Kotikova K, Navratil T, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. *Ann Intensive Care.* 2017;7:77.
16. Desai T, Sudhalkar A, Vyas U, Khamar B. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:358-64.
17. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes—a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:823-31.
18. Baum CR, Langman CB, Oker EE, Goldstein CA, Aviles SR, et al. Fomepizole treatment of ethylene glycol poisoning in an infant. *Pediatrics.* 2000;106:1489-91.