

METANOL ZEHIRLENMESİNDE TANI, TAKIP VE TEDAVİDE LABORATUVARIN ROLÜ

Doç. Dr. Huriye Erbak Yılmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

SUNUM PLANI

1. Giriş

2. Metanol Metabolizması ve Toksisite Mekanizması

3. Klinik Bulgular

4. Laboratuvarın Tanıdaki Rolü

5. Takip Sürecinde Laboratuvar İzlemi

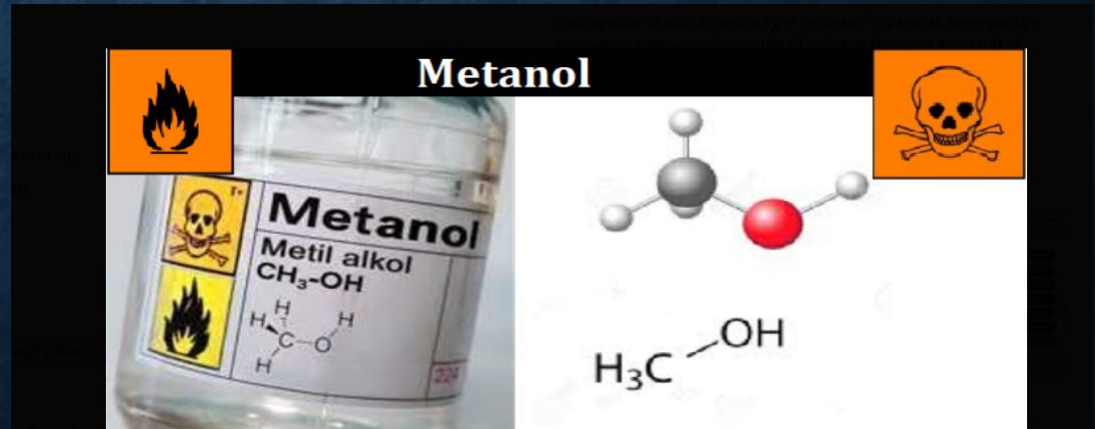
6. Tedavi Yöntemleri ve Laboratuvar Destekleri

7. Örnek Vaka Sunumu

9. Sonuç ve Öneriler

GİRİŞ

- Metanol (CH_3OH) = Metil alkol = Karbinol = Odun alkolü
- Renksiz, uçucu, alkol kokusu
- Çözücü- Odunun distilasyonu
- Endüstriyel
- Toksik değil-Metabolit
- Erken tanı ve tedavi kritik önemdedir.
- **Tarihte ilk defa eski mısırda mumyalama için kullanıldığı bilinmektedir.**



- Yapıştırıcılarda %0-1,
- Fren hidrolik sıvısında %4,
- Boya incelticilerde %3-28,
- Cam temizleyici sıvılarda %1-38,
- Model uçak yakıtında %43-77,
- Pipo tatlandırıcılarında %75,
- Buzlanmayı önleyici sıvılar içerisinde %17-99,
- Teksir ve fotokopi makinesi sıvısında %60-99,
- Antifriz içerisinde %100 oranında metil alkol bulunmaktadır



ETYOLOJİ

- **Kaza-intihar-eğlence-cinayet**
- **Oral, inhalasyon veya cilt yoluyla**

- **Mide mukozasından çok hızlı bir şekilde emilmekte**
- **30-60 dk pik**
- **Endojen klirensi 0,7 ml/kg/dk'dır.**

AHMEDABAD HOOCH TRAJEDİSİ (2011, HİNDİSTAN)

- **Yer:** Ahmedabad, Gujarat, Hindistan
- **Tarih:** Temmuz 2009'ta da benzeri olmuş, 2011 trajedisi ayrı bir olaydır.
- **Olay:** Yüzlerce kişi metanol içeren kaçak içki (hooch) tükettikten sonra zehirlendi.
- **Sonuç:** 100'den fazla kişi hayatını kaybetti, birçok kişi kör oldu.
- **Moonshine",** genellikle kaçak yollarla evde veya merdiven altı üretimle yapılan alkollü içkilere verilen isimdir.
- Bu içkilerde bazen maliyeti düşürmek için etanol yerine metanol kullanılır.

İstanbul Bayrampaşa'da Terzi Mustafa'nın alkol masası zincirleme ölüm getirdi! Sahte içki sofrası 3 kişiyi öldürdü, 2 kişiyi kör etti

Giriş Tarihi: 31.12.2022 08:43:17



Abone Ol

Google News

İstanbul Bayrampaşa'da sahte alkol zincirleme ölüme sebep oldu. Mustafa Y.'ye ait terzi dükkanında kurulan alkol masasında sahte alkolden içen bir grup arkadaş, farklı günlerde tek tek hayatını kaybederken, hayatta kalan iki kişinin de görme yetisini kaybettiği öğrenildi. Emniyet'in kurduğu özel ekip, sahte alkolün izini sürdü ve Mustafa Y.'ye etil alkol sattığı öne sürülen Resul K'yi gözaltına aldı. İşte ölüm masasının ayrıntıları...

METABOLİZMA

- Alım sonrası serum konsantrasyonu hızla (30-60 dk.) pik değerine ulaşır ve **zero-order eliminasyon** hızı gözlenir. (~8-9 mg/dL/saat)
- Yarı ömür hafif zehirlenmede 14-20 saat,
- Tedavi edilmeyen şiddetli zehirlenmede 24-30 saattir
- Diyaliz ile ise 2.5 saate düşürülebilir

Metanol toksik bir madde değildir. Toksik olan formaldehit(33 kat) ve formik asit(6 kat)'tir.

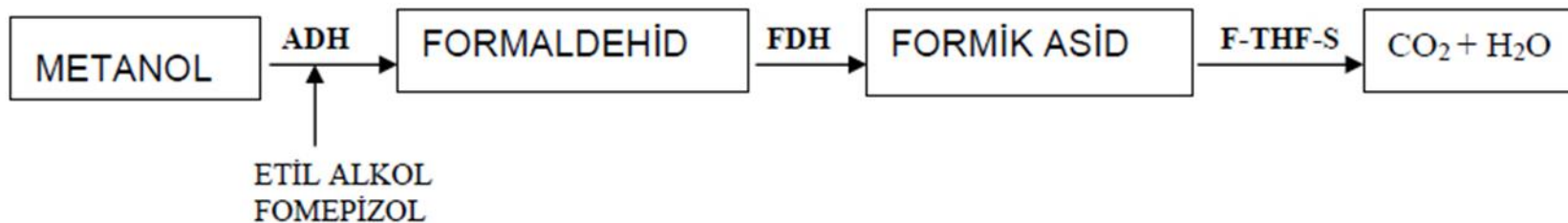
METANOLÜN METABOLİZMASI

Metanol yıkım haricinde;

- ❑ %3-5 arası solunum yoluyla akciğerlerden
- ❑ %12'si böbreklerden idrar ile formik asit şeklinde atılır.

Metil alkol, etanole oranla yaklaşık 5 kat daha yavaş metabolize olur

METANOL METABOLİZMA



*Ksantin oksidaz, gliseraldehit-3-fosfat hidrogenaz, katalazlar, peroksidaz, aldehit oksidaz ve glutatyona bağımlı formaldehit dehidrogenaz enzim sistemleri)

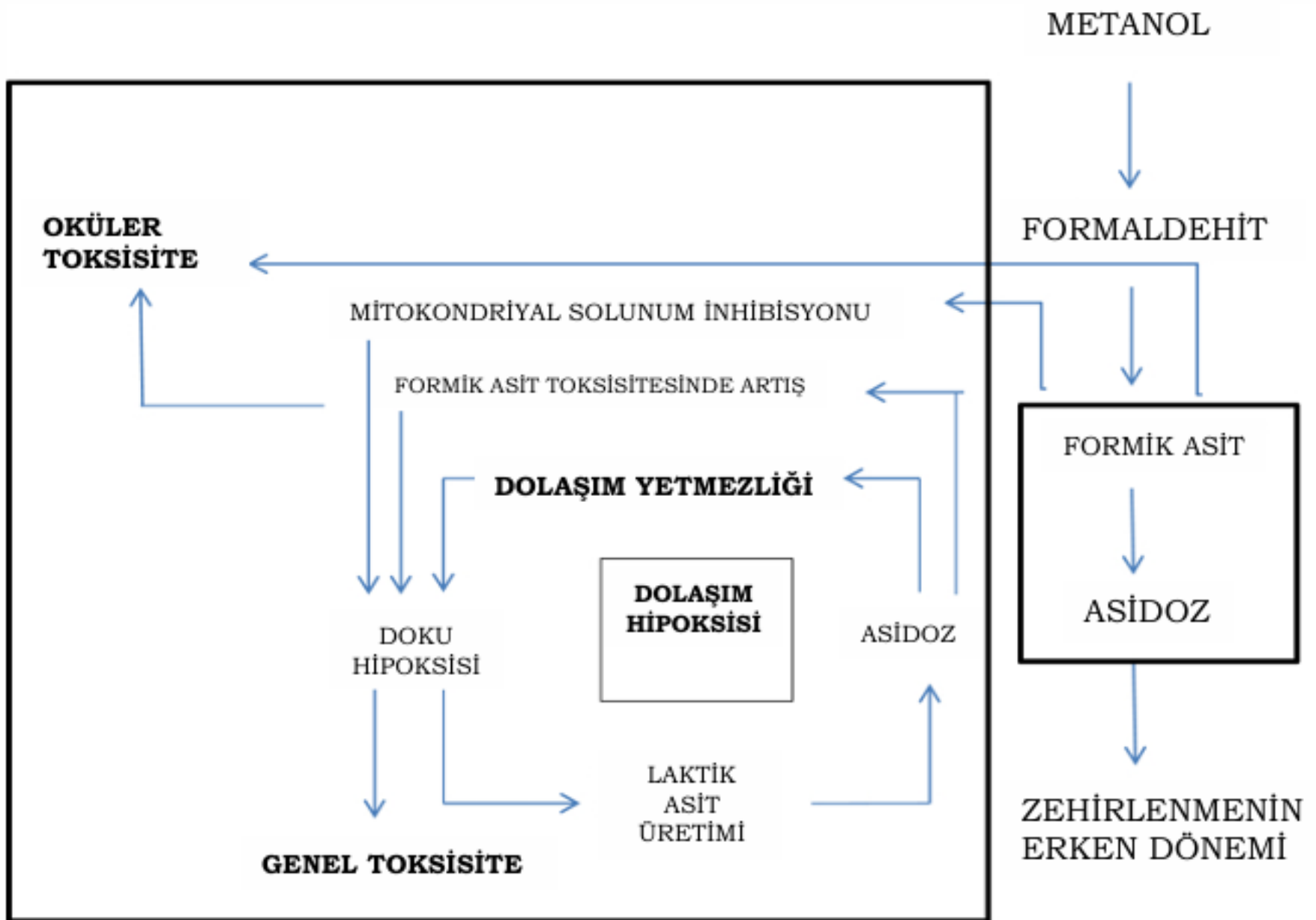
ADH: Alkol dehidrogenaz

FDH: Formaldehid Dehidrogenaz

F-THF-S:10-formil tetrahidrofolat sentetaz



- Mitokondriyal sitokrom oksidaz c'yi inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu bozar.
- NADH birikimi piruvatın laktata anaerobik dönüşümünü hızlandırarak metabolik asidozu derinleştirir.
- Asidozdan ilk başlarda formik asitin kendisi sorumlu iken ilerleyen dönemlerde, laktat birikimi asidozu daha da derinleştirir.



TOKSIKOKINETİK ÖZELLİKLER

- Metil alkolün her iki metaboliti de oldukça reaktiftir
- Doku proteinlerine kolaylıkla bağlanırlar.
- Formik asit, sitokrom c oksidazı inhibe ederek hipoksiye, laktik asidoza ve görme kaybına neden olur.

- Formik asit metabolizması çok yavaştır. Bu yüzden formik asit vücutta birikerek, metabolik asidoza yol açar.
- Asidozdan ilk başlarda formik asitin kendisi sorumlu iken ilerleyen dönemlerde, laktat birikimi asidozu daha da derinleştirir.

- Ölümü meydana getiren doz 42-755 mg/dl
- Bildirilen en az toksik doz 4 ml→körlük
- 30-40 yaş
- %80-90 erkek



ALKOL EMİLİMİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

- Alınan alkolün miktarı
- İçecekteki alkol oranı
- İçim hızı
- Alkolle birlikte gıda tüketimi
- Bireysel faktörler: Cinsiyet, yaş, kilo, fiziksel yapı, comorbid hastalık varlığı, psikojenik faktörler, enzim aktivitesi, tolerans

KLINİK BULGULAR

- Akut zehirlenmede 40 dk-72 saat sessiz bir periyod
- Baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları, bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri

Metil alkol zehirlenmesinde primer toksik faktör metabolik asidozudur.



METANOL ZEHİRLLENMESİ BELİRTİLERİ

Evre	Zaman Aralığı	Klinik ve Laboratuvar Bulgular
Evre I (Başlangıç Dönemi)	Alımdan sonraki ilk saatler	- Öfori, sersemlik, sarhoşluk hali - Gastrit belirtileri - Osmolar gap yüksek (>10 mOsm/L) - Asidoz henüz yok
Evre II (Asemptomatik Latent Dönem)	3-30 saat (Etanolle birlikte 72 saate kadar)	- Semptom yok veya çok hafif - Toksik metabolitler henüz birikmemiştir
Evre III (Semptomatik Dönem)	8-24 saat	- Görme bozuklukları, optik nörit, retinal ödem - Baş ağrısı, bilinç değişikliği - Metabolik asidoz başlar - Laktat artışı (formik asit ve NADH/NAD$\uparrow$)
Evre IV (İleri Toksisite Dönemi)	8-24 saat	- Ağır metabolik asidoz (anyon açığı artmış) - Körlük, koma, nöbet - Denge kaybı, konuşma bozukluğu - Akut renal yetmezlik - Hipotermi, hipotansiyon, ölüm

- **KVS:** Bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, KKY (ciddi toksisite)
- **MSS:** Beyin ödemi, konfüzyon, öfori, ekstrapiramidal semp, hipotermi, letarji, nöbet, şok, koma
- **Solunum:** Dispne, Kusmaul solunumu, pulmoner ödem, solunum yetmezliği
- **Endokrin/ metabolik:** Artmış anyon açıklı metabolik asidoz, osmolar gap, hiperkalemi
- **GIS:** Karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, pankreatit (ciddi toksisite)
- **Karaciğer:** Transaminazlarda artış
- **Kas-iskelet sistemi:** Rabdomiyoliz, rijidite, tremor, güçsüzlük
- **Böbrek:** Oligoanüri, miyoglobinüri, böbrek yetmezliği

KAR FIRTINASI GÖRÜNTÜSÜ



- Ülkemizde genel olarak metanol ile **sahte rakı** üretiminde karşılaşılmaktadır.
- Metil alkol alındıktan sonra **ilk 5 saatte sarhoşluk** ve gastrit
- **30 saatten sonra ciddi metabolik asidoz**
- Ölüm ilk 24 saat içinde pek sık görülmemektedir.
- Metanol zehirlenmesine bağlı klinik belirtiler birkaç gün gecikmeli olarak ortaya çıkabilmekte olup, bu gecikmenin ardından klinik tablo genellikle hızla ağırlaşmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

Formik asit

- ETZ'de sitokrom c oksidaz inhibisyonu: hücresel disfonksiyon, organ hasarı, özellikle bazal ganglion ve retina
- Oksidatif fosforilasyon inhibisyonu: Laktat artışı

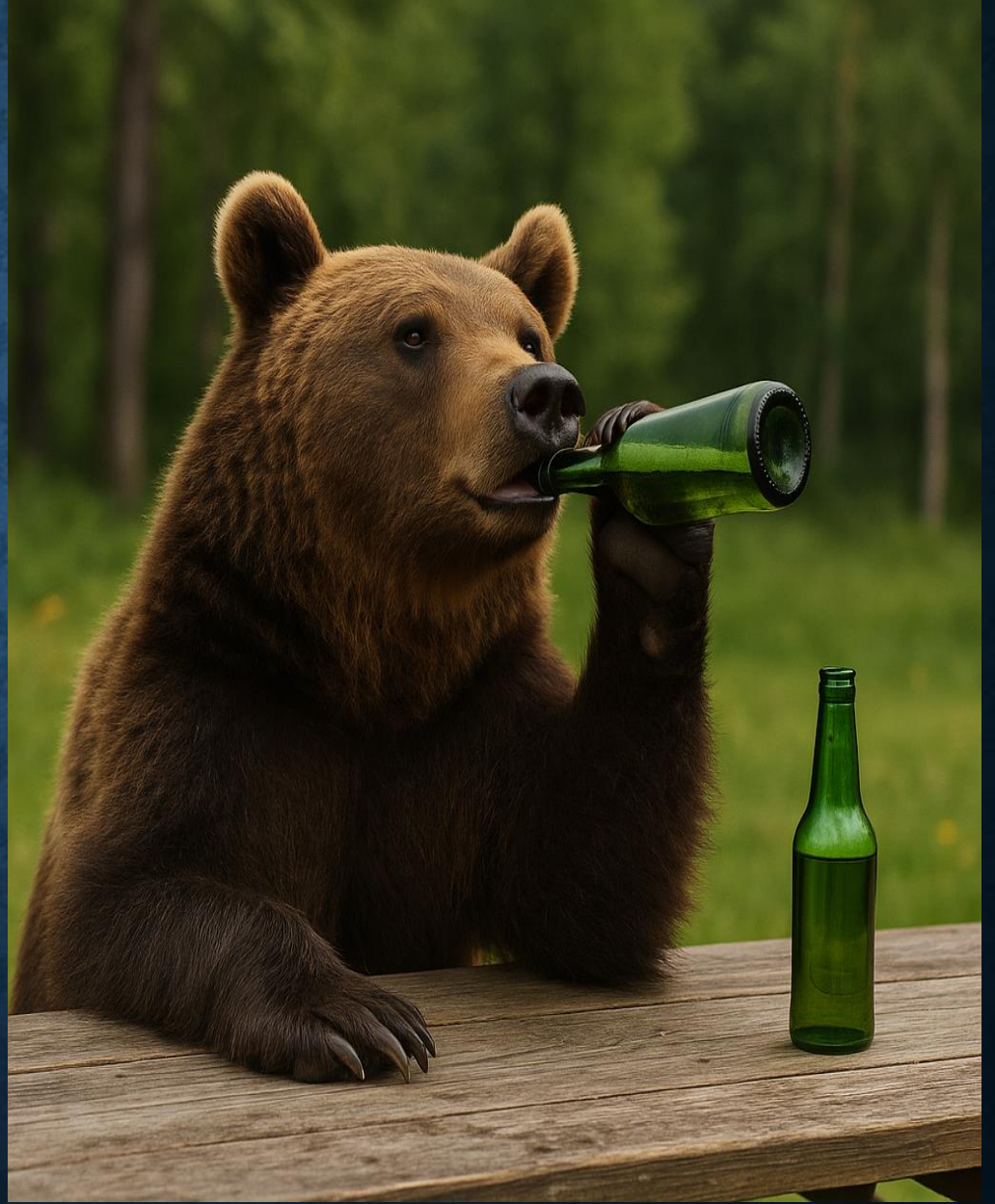
Liesivuori J, et al. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. Pharmacol Toxicol 1991;69(3):157–63

- **Metanol toksisitesinde hedef organ retinadır.**
- Formik asit'in optik sinirde sitokrom oksidazı inhibe ederek aksoplazma akımını bozdugu gösterilmiştir.
- Gözde ağrı, görme bulanıklığı, görüs alanında daralma, fotofobi, kar fırtınası
- Körlük, ölümden önce hemen daima ortaya çıkmaktadır.
- Hemorajik gastrit, pankreatit, Kussmaul solunumu

LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ

- Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler
- Kan gazı analizi: pH, HCO_3^- , PCO_2
- Serum elektrolitleri
- Anyon ve osmolar gap hesaplamaları
- Serum etanol, metanol ve formik asit düzeyleri
- AST/ALT, kreatinin gibi sekonder hasar belirteçleri
- Serum kalsiyum düzeyi (etilen glikol zehirlenmesinde düşebilir)
- İdrar analizi (etilen glikol intoksikasyonu ayırıcı tanısı)

- Bilinmeyen nedenle anion açıklığı artışı olan metabolik asidozla başvuran hastalarda mutlaka metanol toksisitesinden şüphelenilmelidir.



AYIRICI TANI

Metanol

**Formaldehit ve formik asit →
asidoz, körlük**

Üremi

**Kronik böbrek yetmezliğinde
üremik toksinler**

Diabetik ketoasidoz

Ketojenik asit birikimi

Laktik asidoz

**Hipoksi, sepsis,
mitokondriyal disfonksiyon**

Etilen glycol

**Oksalat kristalleri, renal
yetmezlik**

Salisilat

**Asidoz + solunumsal alkaloz
(çift bozukluk)**

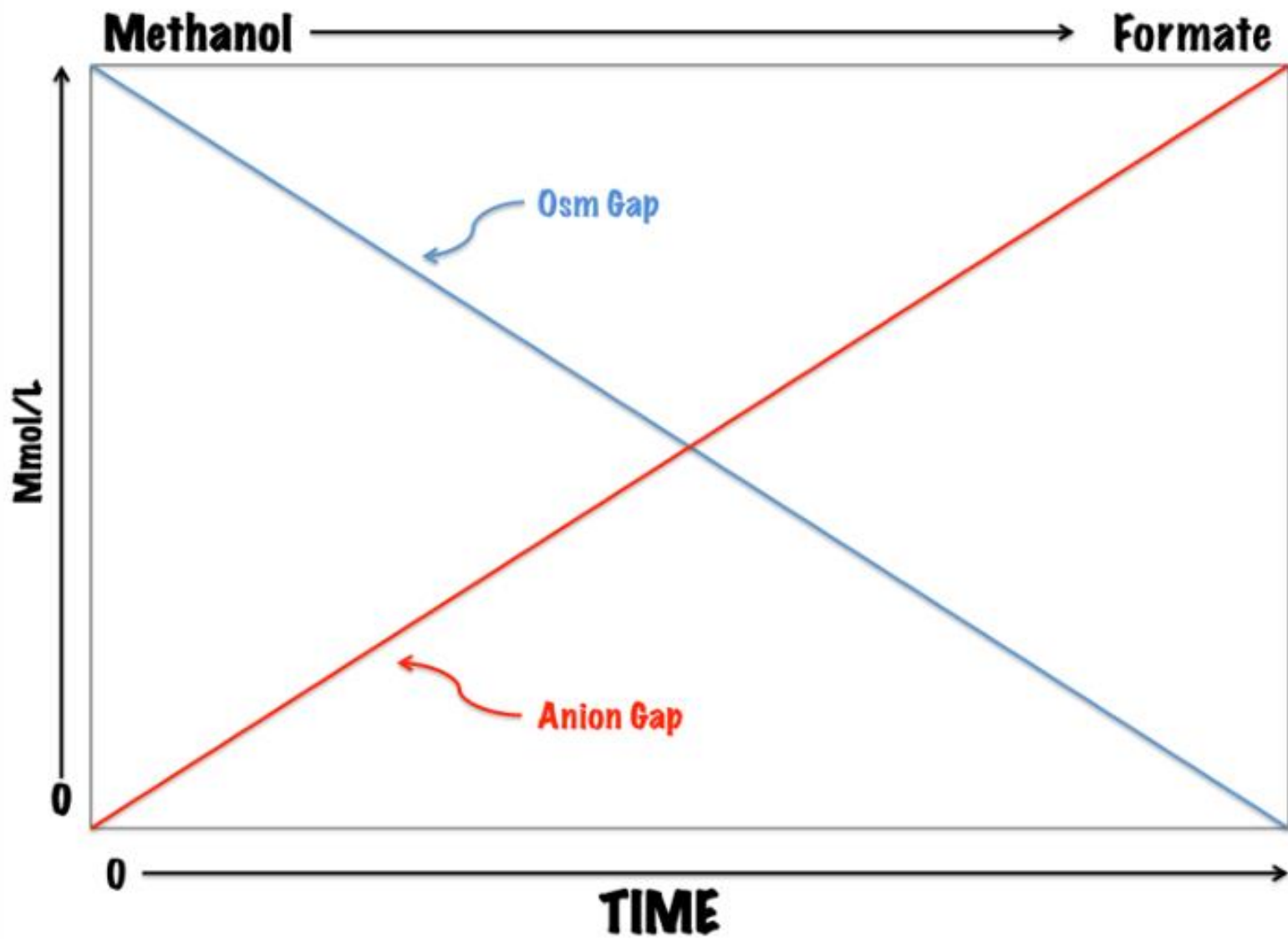
OSMOL GAP VE ANİYON GAP

- **AG (Anyon Gap):** $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \rightarrow \text{Normal: } 12-14$
- **OG (Osmol Gap):** Ölçülen Osmolalite – Hesaplanan Osmolalite
- Hesaplanan Osm = $2 \times \text{Na} + \text{Glukoz}/18 + \text{BUN}/2$

- Metanol asidozu 16–24 saate kadar gecikebilir.
- Bu nedenle metanol alımı sonrası erken dönemde yükselmemiş bir anyon gap, tanıyı dışlamaz. Erken dönemde tanıya yardımcı olabilecek belirti yüksek osmol gap olabilir.
- Ancak, osmol gap artışı ne duyarlı ne de spesifiktir.

- Metanol artmış osmolaliteden, formik asit ise artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve uç organ hasarından sorumludur.
- Metanol metabolize oldukça osmolar açık azalırken anyon açığı artar

- Metanol organik asit anyonlarına metabolize oldukça, anion gap yükselir, osmol gap ise düşer.
 - Erken başvuran hastalarda: $\uparrow$ osmol gap, normal anion gap
 - Geç başvuran hastalarda: $\uparrow$ anion gap, $\downarrow$ osmol gap
- OG tanıda faydalı ama her zaman duyarlı değil.



PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

- - $\text{pH} > 7.22$, $\text{AG} < 30$, $\text{OG} < 49 \rightarrow$ iyi prognoz
- - $\text{pH} < 7.22$ veya $7.00 \rightarrow$ ölüm riski artar
- - Bilinç kaybı, nöbet, uzun süre geçmişse prognoz kötü

TAKİPTE LABORATUVARIN ROLÜ

- Laboratuvar testleri; hastalığın seyri, tedaviye yanıt, hemodiyaliz gerekliliği ve asidozun düzelme süreci açısından kritiktir. Düzenli kan gazı ve biyokimya takibi önerilir.
- Kan gazı Analizi- Anyon açıklı metabolik asidoz(etilen glikol, etanol, üremi, diyabet,paraldehit, salisilalar)
- İdrar analizi (etilen glikol intoksikasyonu ayırıcı tanısı)
- Metanol tayini (GS-MSMS, HPLC)

EK TESTLER

-Glukoz, ,tam kan sayımı, parasetamol ve salisilat gibi ilaç seviyeleri, elektrokardiyografi, gebelik testi, anyon açığı belirlemek amacıyla elektrolitler, serum osmolaritesi, mutlaka etanol, diğer toksik alkol seviyeleri istenmelidir.

Metil alkol zehirlenmesi kesin tanısı için elbette en iyi yöntem kanda metanol düzeyi ölçümüdür. >20 mg/dL toksiktir. >50 mg/dL ciddi santral sinir sistemi toksisitesine sebep olur ve 150-200 mg/dL ölümcüldür.

Son yıllarda birkaç çalışma formik asit seviyesi ölçebilen yatak başı testler önermişlerdir ancak bunların kullanımı henüz sınırlıdır.

METANOL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

- Kanda ölçülen metanol seviyesinin normal olması metil alkol zehirlenmesini dışlamaz, çünkü metanolün kan seviyesi alım zamanıyla ilişkilidir. Dolayısıyla tanı için mevcut klinik bulgular ile laboratuvar desteklenmelidir.

METANOL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

1. GC-MS (Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometri) Metanolü kanda veya idrarda doğrudan ölçmek için en yaygın ve güvenilir yöntemdir.

- Avantajları: Yüksek özgüllük ve duyarlılık.
- Dezavantajları: Maliyetli ve yüksek teknolojik altyapı gerektirir.
- Kullanım alanı: Klinik toksikoloji, adli tıp.

2. Enzimatik Yöntemler: Alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi ile metanolün formik aside dönüşümü izlenir.

- Avantajları: Hızlıdır ve rutin klinik laboratuvarlarda uygulanabilir.
- Dezavantajları: Etanol gibi diğer alkollerle çapraz reaksiyon riski vardır (spesifikliğı düşüktür).

3. Spektrofotometrik Yöntemler: Metanolün bir reaktifle etkileşerek absorbands değişimi oluşturması esasına dayanır.

Kısıtlılıklar: Genellikle dolaylı ölçümler sağlar, özgüllüğü sınırlıdır.

- **Formaldehit Ölçüm Yöntemleri:**

- **HPLC:** Yüksek duyarlılık, yaygın kullanım.
- **GC-MS:** Yüksek özgüllük, adli toksikolojide tercih edilir.
- **Spektrofotometre** Ucuz, hızlı ama duyarlılığı sınırlı.
- **Enzimatik yöntem:** NADH üretimi üzerinden dolaylı ölçüm, az kullanılır.

Formik Asit Ölçüm Yöntemleri

- **İyon Kromatografisi (IC):** Klinik ve toksikolojik kullanımda yüksek hassasiyet.
- **GC-MS :** Çok duyarlı ve özgül, adli analizde tercih edilir.
- **Enzimatik yöntem (format dehidrogenaz):** NADH artışı üzerinden ölçüm, pratik ama sınırlı.

TEDAVI YAKLAŞIMLARI

- Havayolu-solunum-dolaşım desteği (ABC)
- Entübasyon ve IV sıvı tedavisi gerekebilir
- ADH inhibitörleri: fomepizol veya etanol
- Aktif kömür etkisiz; gastrointestinal dekontaminasyon önerilmez

- **Metanol zehirlenmesinde antidot (fomepizol veya etanol) tedavisine başlama endikasyonları şunlardır:**
- **Plazma metanol düzeyi ≥ 20 mg/dL (yaklaşık 6.2 mmol/L), veya**
- **Osmolal boşluk >10 mOsm/kg ile birlikte toksik miktarda metanol alımı öyküsü, veya**
- **Şüpheli metanol alımı ile birlikte aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı:**
 - Arteriyel **pH <7.3**
 - Serum bikarbonat (**$\text{HCO}_3^- <20$ mmol/L**)
 - **Osmolal boşluk >10 mOsm/kg**

Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(4):415-446. doi:10.1081/CLT-120006745

ALKOL DEHİDROGENAZ (ADH) İNHİBİSYONU

- **Etil Alkol (Etanol)**

ADH yarışmalı inhibitörüdür (10x). Fomepizol bulunmadığında tercih edilir.

Yan Etkiler: Hipotansiyon, solunum depresyonu, kızarma, hipoglisemi, pankreatit, gastrit ve sarhoşluk hali. Bu nedenle, IV etanol alan hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

- **Fomepizol**

ADH'nin güçlü bir inhibitörüdür ve metanolün toksik metabolitlere dönüşümünü engeller.

- **Avantajları:** Sarhoşluk yapmaz, daha az yan etkiye sahiptir ve yoğun bakım takibi gerektirmez.
- **Dezavantajları:** Yüksek maliyetlidir.

HEMODİYALİZ

- Endikasyonlar:

- Persistan metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.25$, anyon açıklığı $>24\text{mEq/L}$)
- Organ hasarı belirtileri (görsel, merkezi sinir sistemi ve renal anormallikler)
- Konservatif tedaviye rağmen vital bulgularda kötüleşme
- Elektrolit dengesizlikleri
- Serum metanol düzeyi $>50\text{ mg/dL}$

DİĞER DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

- Sodyum Bikarbonat: Metabolik asidozu düzeltmek için kullanılır.
- Folik Asit: Formik asidin metabolizmasını hızlandırarak toksisitesini azaltır.

ALTERNATİF VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

- Abakavir

Kullanımı: HIV tedavisinde kullanılan bir antiretroviral ilaçtır. ADH substratı olarak metanol metabolizmasını geciktirebilir. Fomepizol bulunmadığında alternatif olarak önerilmiştir.

- H2 Reseptör Blokerleri

Kullanımı: Gastrik ve hepatik ADH'yi inhibe ederek pH düzeyini iyileştirebilir, formiat konsantrasyonlarını azaltabilir ve retinal histopatolojiyi düzeltebilir.

- **Eritropoetin tedavisi**
- İn vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde eritropoetinin (EPO) nöroprotektif, anti- apoptotik, antienflamatuar ve antioksidan etki göstermektedir. Metanol zehirlenmesi sonrasında erken EPO başlanması görme keskinliği üzerinde çok olumlu etkili olduğu tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

- **Hasta Bilgileri**
- **Yaş:** 42
- **Cinsiyet:** Erkek
- **Başvuru Şekli:** Bilinç bulanıklığı ve görme bozukluğu şikayetiyle acil servise getirildi
- **Anamnez:** 24 saat önce arkadaşlarıyla evde alkol tüketmiş, içtikleri içkinin “ev yapımı” olduğu öğrenildi.
- **Sigara / Alkol:** Sosyal içici, kronik alkol kullanımı yok.

- **Klinik Bulgular**
- **Bilinç durumu:** Somnolans (GKS: 13)
- **Görme şikayeti:** “Sisli görme”, ışığa karşı aşırı hassasiyet
- **Solunum:** Derin ve hızlı (Kussmaul solunumu)
- **Kan basıncı:** 100/60 mmHg
- **Nabız:** 110/dk
- **Ateş:** 36.8°C

LABORATUVAR SONUÇLARI

Parametre	Değer	Normal Aralık
pH (ABG)	7.12	7.35–7.45
HCO₃⁻	9 mmol/L	22–26 mmol/L
Anion Gap	24	8–16
Serum metanol	78 mg/dL	< 20 mg/dL (toksik >25)
Serum formik asit	Yüksek (dolaylı)	-
Osmolalite	340 mOsm/kg	275–295 mOsm/kg
Osmolal Gap	>20 mOsm/kg	< 10 mOsm/kg
Kreatinin	1.2 mg/dL	0.6–1.2 mg/dL
Glukoz	90 mg/dL	70–110 mg/dL

- **Metabolik Asidoz + Yüksek Anion Gap + Görme Bozukluğu + Osmolal Gap**
- Klinik ve laboratuvar bulgularıyla **Metanol intoksikasyonu** tanısı kondu.

TEDAVİ VE İZLEM

- **Bikarbonat infüzyonu:** Metabolik asidozun düzeltilmesi için
- **Fomepizol (ADH inhibitörü):** Metanolün toksik metabolitlerine dönüşümünü engellemek için
(Eğer bulunamazsa: Etanol infüzyonu)
- **Hemodiyaliz:** Metanol ve formik asitin hızlı uzaklaştırılması
- **Folik asit:** Formik asit metabolizmasını hızlandırmak amacıyla
- **Yoğun bakımda izlem:** 72 saat

SONUÇ

- Metanol zehirlenmesi, laboratuvar verileriyle yönetilen, hızlı müdahale gerektiren toksikolojik bir acildir. Multidisipliner yaklaşım ve laboratuvar-klinik iş birliği, hasta prognozu açısından belirleyicidir.

