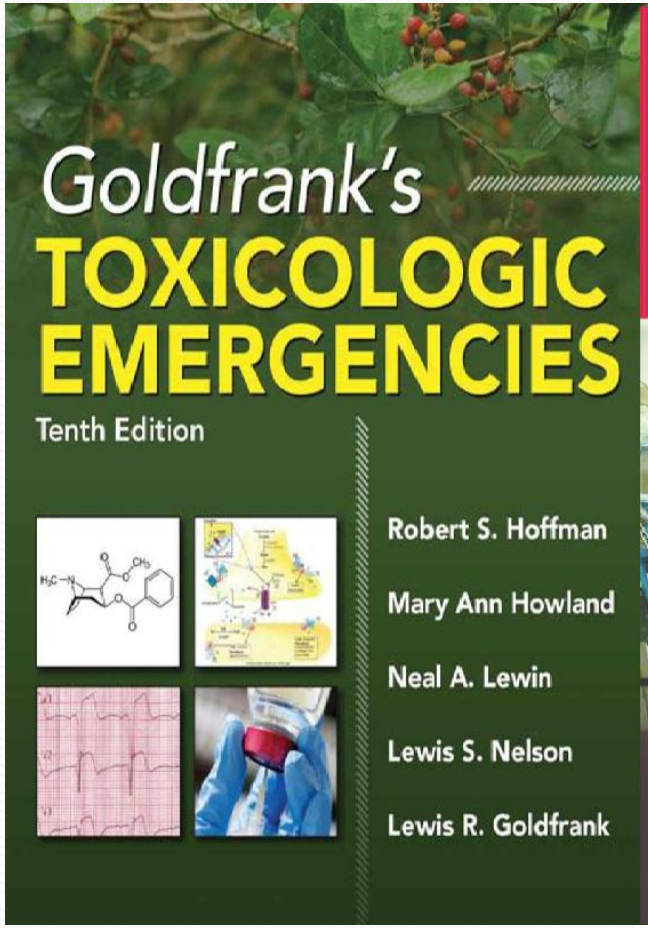
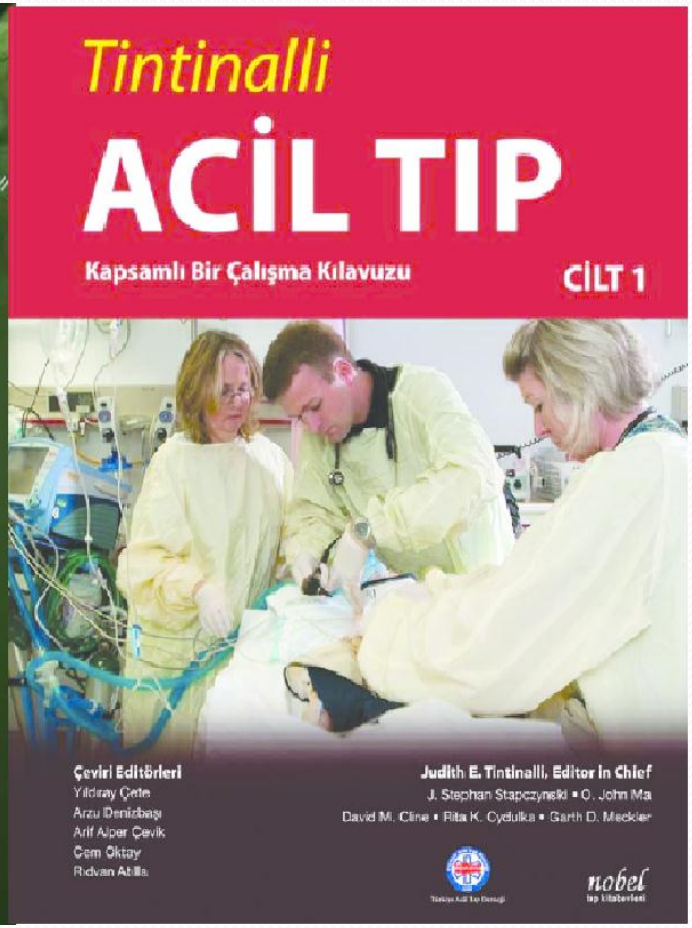
ETANOL VE METANOL İNOKSİKASYONU

Uzm.Dr. Sefer Burak AYDIN
Şırnak Devlet Hastanesi

Kaynaklar


Goldfrank's
TOXICOLOGIC EMERGENCIES
Tenth Edition
Robert S. Hoffman
Mary Ann Howland
Neal A. Lewin
Lewis S. Nelson
Lewis R. Goldfrank


Tintinalli
ACİL TIP
Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu
CİLT 1
Çeviri Editörleri
Judith E. Tintinalli, Editor in Chief
J. Stephan Stapczynski • O. John Ma
David M. Cline • Rita K. Cydulka • Garth D. Meckler
nobel

ETANOL İNTOKSİKASYONU

EPİDEMİYOLOJİ

- Etanol muhtemelen dünyada en çok kullanılan ve istismar edilen ksenobiyotiktir.
- Kullanımı, her yaştaki ergen , yetişkinler arasında ve sosyo-ekonomik gruplar arasında yaygındır ve muazzam bir mali ve sosyal maliyeti temsil eder.
- İçeceklere ek olarak etanol,% 0,3 ila% 75 arasında değişen konsantrasyonlarda seyreltici veya çözücü olarak kullanılan yüzlerce tıbbi müstahzar içinde bulunur.(Ağız yıkama solusyonları, kolonya ve bazı ilaçlarda)

EPİDEMİYOLOJİ

- 185 milyar dolar maliyet
- Etanol, 15 ila 45 yaş arasındaki insanların ölüm nedenlerinin başında gelir.
- Tüm ölümler ve sakatlıkların % 3.5 inden sorumludur.

EPİDEMİYOLOJİ

- The Global Burden of Disease Study e göre etanolün 3 etkisinden bahsedilmiştir;
  - Yaralanmalar ile ilgili zararlı etkileri
  - Hastalıklar ile ilgili zararlı etkileri
  - İskemik kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi

FARMAKOKİNETİK / TOKSİKOKİNETİK

- Etanol gastrointestinal istemden çok hızlı emilir.

  - Hızlı gastrik boşalma

  - Gıdalar olmadan kullanımı

  - Etanolun seyreltilmesi (maksimum absorpsiyon% 20'lik bir konsantrasyonda gerçekleşir)

  - Eşanjörlerin yokluğu emilimini hızlandırır.

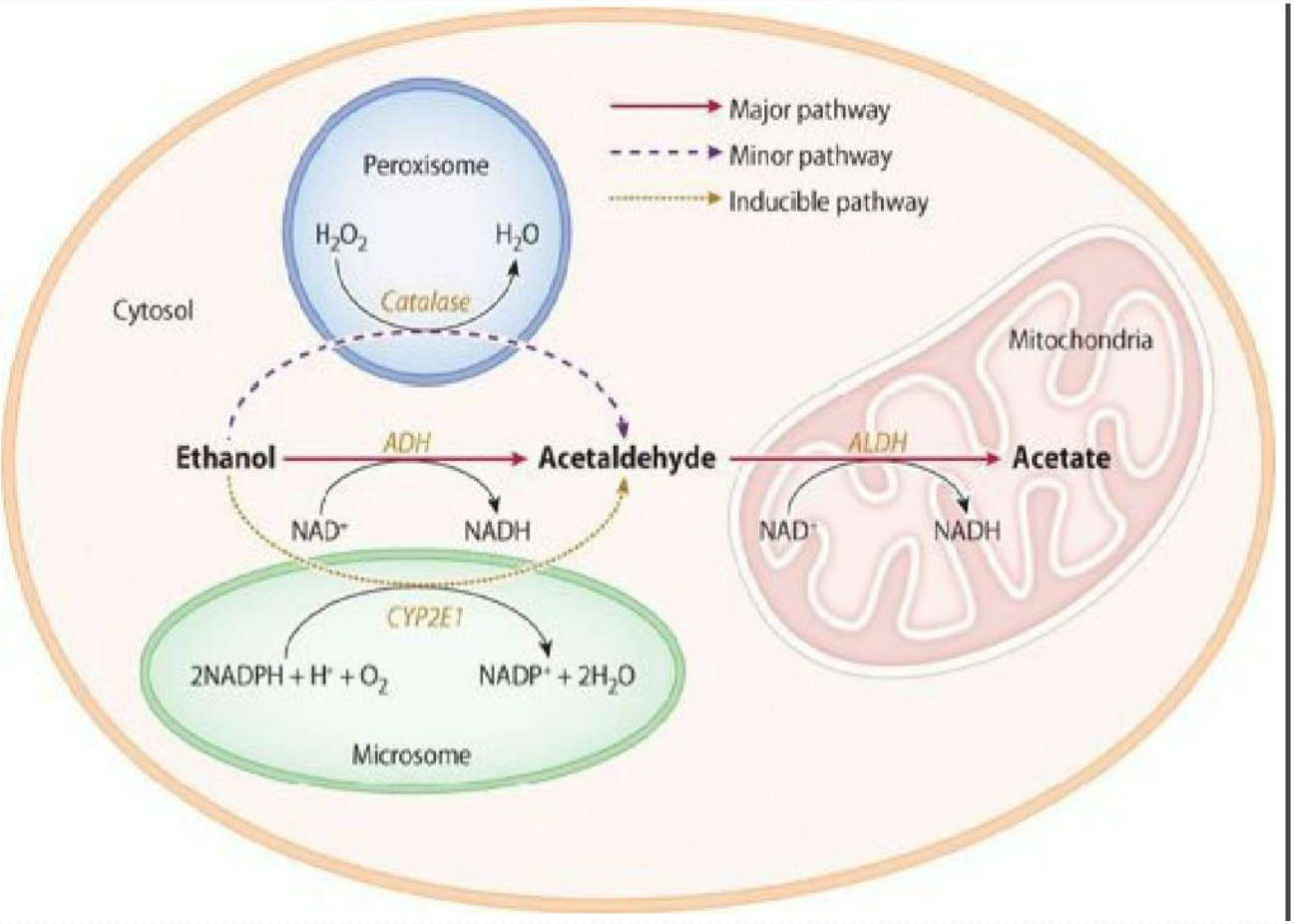
FARMAKOKİNETİK / TOKSİKOKİNETİK

- Yüksek konsantrasyonlarda etanol (pylorospazm oluşturarak)
- Gıdalar ile birlikte alımı
- GI hastalık varlığı
- Aspirin ve N-butilkropolamin gibi ksenobiyotiklerle birlikte kullanılması
- İçeceğin tüketim süresi
- Bireysel farklılıklar emilimi azaltır yada geciktirir.

FARMAKOKİNETİK / TOKSİKOKİNETİK

- Simetidin ve ranitidin gibi histamin2 (H2) reseptör antagonistleri gastrik ADH'yi inhibe ederek
- Gastrik Alkol Dehidrogenaz (ADH) E>K
- Etanol plasentadan serbestçe geçer.

FARMAKOKİNETİK / TOKSİKOKİNETİK



PATOFİZYOLOJİ

- Etanol için spesifik bir reseptör tanımlanmamıştır ve zehirlenme ile sonuçlanan etki mekanizması tartışılmaya devam etmektedir.
- Etanol etkisini γ-aminobutirik asitin (GABA) inhibitör etkilerini artırarak ve bir eksitatör amino asit (EAA) reseptörü olan glutamatın N-metil-d-aspartat (NMDA) alt türünün blokajını yaparak gerçekleştirir.

TABLE 77–4. Systemic Effects Associated With Alcoholism

Cardiovascular
- Cardiomyopathy
- "Holiday heart" (dysrhythmias)
- "Wet" beriberi (thiamine deficiency)

Endocrine and metabolic
- Hypoglycemia
- Hypophosphatemia
- Hypokalemia
- Hypomagnesemia
- Hypothermia
- Hypertriglyceridemia
- Hyperuricemia
- Metabolic acidosis
- Malnutrition

Gastrointestinal
- Mouth
  - Cancer of the mouth, pharynx, larynx
  - Cheilosis
  - Nutritional stomatitis
- Esophagus
  - Boerhaave syndrome
  - Cancer of the esophagus
  - Diffuse esophageal spasm
  - Esophagitis
  - Mallory-Weiss tear
- Stomach and duodenum
  - Gastritis
  - Chronic hypertrophic gastritis
  - Diarrhea
  - Hematemesis
  - Malabsorption
  - Peptic ulcer
- Liver
  - Steatosis
  - Hepatitis
  - Cirrhosis
- Pancreas
  - Pancreatitis (acute or chronic)

Genitourinary
- Hypogonadism
- Impotence
- Infertility

Hematologic
- Coagulopathy
- Folate, B_{12}, iron deficiency anemias
- Hemolysis (Zieve syndrome, stomatocytosis, spur cell anemia)
- Leukopenia
- Thrombocytopenia

Neurologic
- Alcohol amnestic syndrome
- Alcoholic hallucinosis
- Alcohol withdrawl
- Central pontine myelinolysis
- Cerebral atrophy (dementia)
- Cerebellar degeneration
- CVA (SAH, infarction)
- Intoxication
- Korsakoff psychosis
- Wernicke encephalopathy
- Marchiafava-Bignami disease
- Myopathy
- Polyneuropathy
- Pellagra

Ophthalmic
- Tobacco–ethanol amblyopia

Psychiatric
- Animated behavior
- Loss of self-restraint
- Depression
- Mania
- Suicide

Respiratory
- Atelectasis
- Pneumonia
- Respiratory depression
- Respiratory acidosis

ETANOLUN AKUT KLİNİK ETKİLERİ

- Düşük dozda santral sinir sistemini deprese ederken yüksek dozlarda genel bir deprese edici etkisi vardır.
- > 250 mg/dL (54 mmol/L) ve üzerinde komaya neden olabilir.

ETANOLUN AKUT KLİNİK ETKİLERİ

- Etanol intoksikasyonunun bariz bulgu ve belirtileri;

  - Yüzde kızarıklık
  - Diaforesiz
  - Taşikardi
  - Hipotansiyon
  - Hipotermi
  - Hipoventilayon
  - Bilinç Değişikliği
  - Kas Koordinasyonunun Bozulması
  - Midriyazis
  - Nistagmus
  - Kusma
  - Dizartri
  - Ataksi
  - Koma

Kardiyovasküler Etkileri

- Periferik vazodilatasyon
- Aritmi (Atriyal fibrilasyon, Supraventriküler Taşikardi ,vs)
- Myokard enfarktüsü(MI)
- Konjestif kalp yetmeziği (KKY)
- Kardiyomyopati
- Sistemik emboli
- Ani kardiyak ölüm
- Akut aşırı etanol kullanımı stabil anjina pektorisi olan hastalarda sessiz myokard iskemisini hızlandırabilir.

Holiday Heart Syndrome

- Sıklıkla sağlıklı insanlarda hafta sonu yoğun alkol tüketimi sonrası ortaya çıkıp en sık olarak atriyal fibrilasyona neden olur ve genellikle 24 saat içinde kendiliğinden sonlanır.
- Tekrarlayabilme riski mevcut olsa da anatomik olarak kardiyak anomalisi olmayan kişilerde iyi seyirlidir ve tedaviye gerek kalmaz.

Solunum Sistemine Etkileri

- Solunum depresyonu
- Atelektazi
- Pnömoni
- Solunumsal Asidoz

Santral Sinir Sistemine Etkileri

- Akut Etkileri;
  - Bilinç değişikliği
  - Emosyonel Davranış bozuklukları
  - Ataksi
  - Kas Koordinasyonunun Bozulması
  - Erişkinlerde Nöbet
  - Çocuklarda Hipotoni
  - SSS Depresyonu ve Koma

Santral Sinir Sistemine Etkileri

- Kronik Etkileri;
  - Santral Pontin myelinozis
  - Serebral Atrofi
  - Wernicke Ensefalopatisi
  - Korsakoff Psikozu
  - Serebrovasküler olay (hemoraji, enfarktüs)
  - Myopati
  - Polinöropati
  - Yoksunluk Sendromu vs

Endokrin ve Metabolik Sisteme Etkileri

- Hipoglisemi
- Hipofosfatemi
- Hipokalemi
- Hipomagnezemi
- Hipotermi
- Hipertrigliseridemi
- Hiperürisemi
- Metbolik Asidozis
- Malnutrisyon

Etanol İntoksikasyonunda Tanı ve Hasta Yönetimi

- Etanol kullanımı şüphesi ile Acil Servise başvuran hastalarda titiz ve sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Ayrıntılı fizik muayene ve öykü(mümkün olduğunda)
- Komplike olmayan etanol intoksikasyonu ile başvuran hastalarda saatler içerisinde belirgin bir düzelme görülür.
- Hafif ve orta intoksikasyon vakalarında anormal bir durumdan şüphelenilmiyorsa herhangi bir tetkik istemine gerek yoktur.

Etanol İntoksikasyonunda Tanı ve Hasta Yönetimi

- Kan etanol konsantrasyonu intoksikasyonu doğrular ama hafif yada ciddi intoksikasyon ayrımı yapmaz.
- Eşlik eden uyuşturucu madde ?

Labaratuvar

- Hangi laboratuar testlerini istemeliyiz;

  - Kan Glukozu
  - Tam Kan Sayımı
  - Elektrolitler
  - Kan Üre Azotu
  - Kreatinin
  - Magnezyum
  - Keton
  - Lipaz
  - Karaciğer Enzimleri
  - Amonyak
  - Kalsiyum
  - Kan Etanol Konsantrasyonu

Ayrıcı Tanı

- Hastanın kan etanol konsantrayonu klinik durumu ile uyuşmuyorsa değişken mental durumu aydınlatmak için ivedi bir şekilde yeniden değerlendirme yapılmalıdır.
  - Elektrolit ve asit-baz bozuklukları
  - Hipoglisemi
  - Yüksek doz ilaç kötüye kullanımı
  - Toksik alkoller
  - Alkol yoksunluk
  - Hepatik ensefalopati
  - Wernicke Korsakoff Sendromu
  - Travma
  - Enfeksiyon
  - Yüksek anyon açığı oluşturan durumlar

- Lomber ponksiyon?
- Etanol konsantrasyonu < 300 mg/dL komada
- Etanol konsantrasyonu > 300 mg/dL

Tedavi

- Dekontaminasyon önerilmez.
- Aktif kömür faydasız.
- Akut bilinç değişikliği ile getirildiyse geri döndürülebilir nedenler düşünülerek O2(maske, entübasyon), intravenöz dekstroz (0.5-1.0 g / kg), tiamin 100 mg ve nalokson 0.4 mg uygulanır.

Tedavi

- Sıvı verilmesi etanol eliminasyonunu hızlandırmaz.
- Beslenme bozukluğu olan alkoliklerde IV multivitamin verilmesi gerekli olabilse de rutin uygulamanın gereği yok (sarı serum, muz torbası)
- Anormal vital bulgu varsa stabilize edilmelidir.
- Hırçın ve saldırgan hastalar hem fiziksel hemde kimyasal olarak sınırlandırılmalıdır.
- Randomize klinik çalışmalarda acil servislerde benzodiazepinler (midazolam) ve antipsikotiklerin (Droperidol) kimyasal sınırlayıcılar olarak etkili olduğu belirtilmiştir.

Tedavi

- Sıvı ve elektrolit bozuklukları varsa düzeltilmelidir.
- Kahve, kafein, naloksan, flumazenil ve iv sıvı tedavisinin etkisiz olduğu görülmüştür.
- Hemodiyaliz etanolun düşük moleküler ağırlığı ve az miktardaki dağılımı nedeniyle eliminasyonda başarılı olmuştur.
- Solunum depresyonu ve koma gelişen hastalarda kar zarar oranına bakılarak hemodiyaliz tedavisi uygulanabilir.

Yatış Endikasyonları

- Kalıcı anormal vital bulgular.
- Sebebi bilinen yada bilinmeyen kalıcı anormal mental durum.
- Kendine zarar vermeyi amaçlayan yüksek doz etanol kullanımı.
- Eşlik eden ciddi travma.
- Etanol yoksunluk durumu gelişenler.
- Pankreatit, Gİ sistem kanaması gibi eşlik eden hastalık durumlarında yatış önerilir.

Taburculuk

- Tek başına Etanol kullanan hastaların çoğu acil servislerden taburcu edilir.
- Bir hasta intoksikasyon bulguları kendine yada bir başkasına zarar vermeyecek düzeye gerileyene kadar taburcu edilmemelidir.
- Araç kullanmasına izin verilmemelidir.
- Mümkünse evine kendisi değil bir yakınının sorumluluğunda gönderilmelidir.

METANOL İNTOKSİKASYONU

- En basit alkoldür.
- Renksiz
- Uçucu
- Karakteristik kokusu olan bir alkoldür.

EPİDEMİYOLOJİ

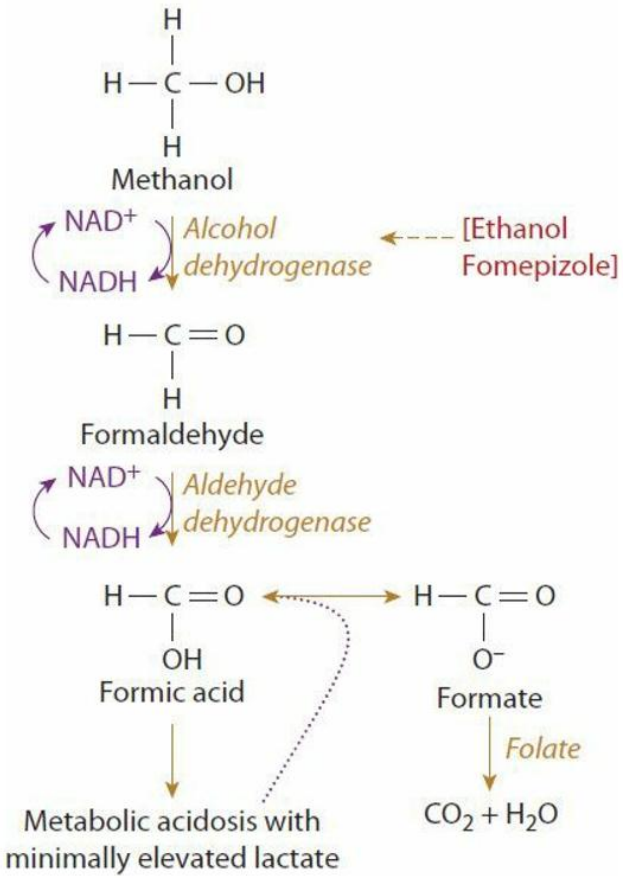
- Model uçak ve araba yakıtlarında
- Antifrizlerde
- Araba cam yıkama sularında
- Kolonyalarda
- Parfümlerde
- Fotokopi sıvılarında

Klinik olarak en sık karşılaşılan toksik alkollerden birisidir.

TOKSİKOKİNETİK

- Gİ yolla hızla emilir
- İnhalasyon ve Transdermal

TOKSİKOKİNETİK



TOKSİKOKİNETİK

- Metanol formaldehit ve formik asite metabolize edilir.
- Metanolun kendisi toksik değildir. Toksik etkileri bu metabolitler oluşturur.
- Metanolun tedavisiz minimal ölümcül dozu insanlar için 1 gr/kg yada 1.25ml/kg olduğu düşünülür.
- Erişkinler için kalıcı görme hasarına yol açan doz bilinmemektedir. (bir ağız dolusu,24 gr, 30 ml ?)

- Metanolun göze toksik etkisini incelemek için sıçanlarda yapılan bir çalışmada retinanın preteomik analizinde 24 proteinin (14 artmış,10 azalmış)başlangıcından farklı olduğu gösterilmiş. Bu nedenle metanolun retina toksisitesinin altında yatan patofizyolojinin daha karmaşık olabileceği belirtilmiştir.

Klinik

- SSS depresyonu
- Görme bozuklukları(kar fırtınası görüntüsü)
- Etanol intoksikasyonu bulguları
- Karın ağrısı, kusma , pankreatit
- Artmış anyon açıklı metabolik asidoz
- Bradikardi , taşikardi
- Nöbet ,koma, ölüm

- Santral skotom,
- Optik diskte hiperemi yada solgunluk,
- Papilödem,
- Afferent papiller bozukluklar metanol intoksikasyonu için karakteristik bulgulardır.

Resim 1. BBT'de her iki putamende kitle etkisi ve ödem bulunmayan nekrozu düşündüren hemoraji içermeyen hipodens lezyonlar görülmekte.

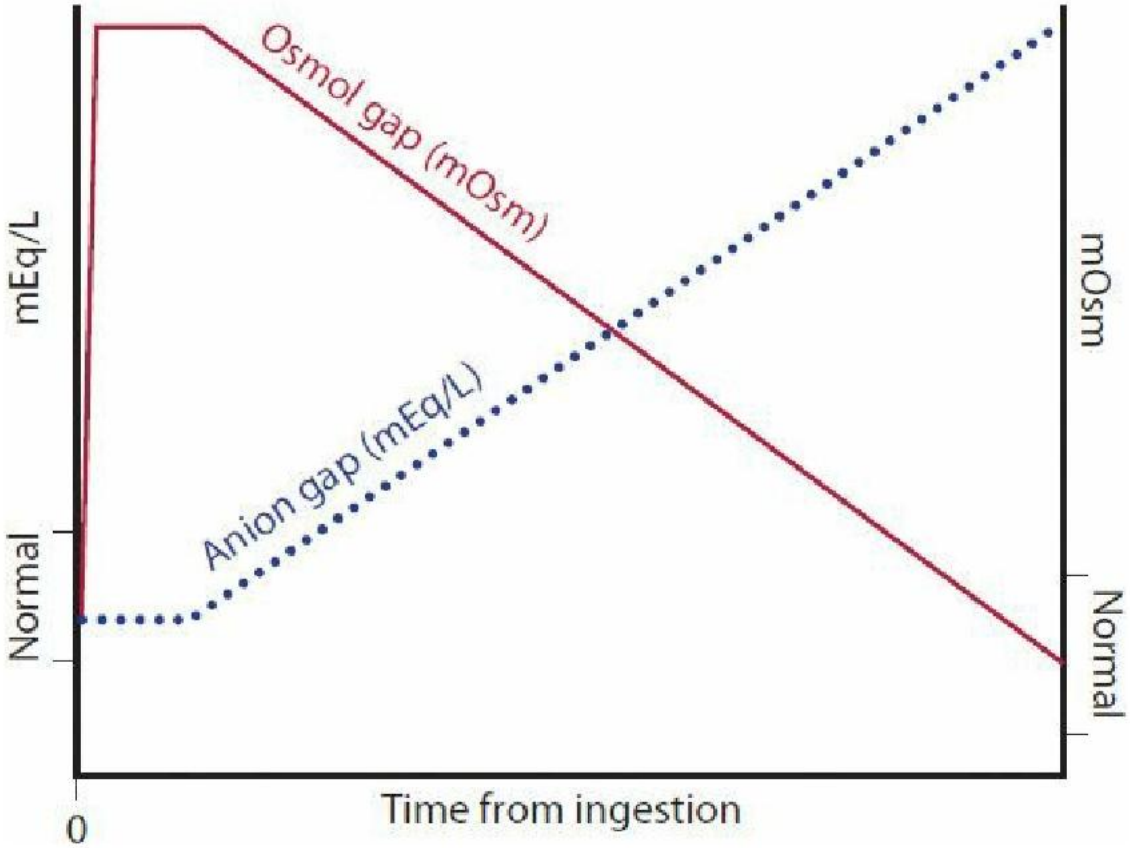
http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2010-03/html/2010-9-3-168-172.htm

Hangi Laboratuar Testlerini İsteyelim

- Kan üre azotu
- Serum kreatinin düzeyi
- Serum osmalalite ölçümü
- Serum etanol düzeyi(osmalar açığı hesaplamak için)
- Serum elektrolitleri
- Kan gazı
- Metanol konsantrasyonu 25mg/dL ve üzerinde ise toksik olarak kabul edilir.

- Metanol alımı sonrası metabolik asidoz gelişim süresi 16-24 saati bulabilir.
- Bu nedenle toksik alkol alımı süphesi olan hastada metabolik asidoz olmayışı tanıyı dışlamaz.

- Artmış anyon açığının >50 den büyük olması toksik alkoller dışında başka bir sebeple açıklanması zordur.


Osmol gap (mOsm)
Anion gap (mEq/L)
mEq/L
Normal
mOsm
Normal
0
Time from ingestion

- **Osmolarite Hesaplanması** = 2(Na) + BUN/2.8 + Glukoz/18 (Normal serum osmolaritesi: 275-295 mOsm/L)
- **Osmolar açık**= Ölçülen- Hesaplanan osmolarite (Normal düzeyi: 0-5)
- **Anyon açığı**= (Na++K+) - (HCO3-+Cl-) (Normal düzeyi: 12-16 mmol/L)
- **Serum metanol konsantrasyonu (mg/dl)** = osmolar açık X moleküler ağırlık /10.8 (Metanol MW: 32)
- **Serum Etanol konsantrasyonu Hesabı**: (mg/dl) = osmolar açık X 4.6 (Etanol MW: 22)

- Artmış anyon açıklı metabolik asidoz toksik alkol kullanımına bağlı intoksikasyonun ilk belirteci olabilir.
- Ağır intoksikasyon bulguları ile gelen hastada anyon açığı olmaması toksik alkollere bağlı intoksikasyonun dışlanmasına neden olmaz.

Metanol İntoksikasyonu ile Gelen Hastanın Yönetimi

- C A B (hava yolunu koru)
- İv sıvı resüsitasyonu (hipotansiyon , Vazodilatasyon)
- Gİ dekontaminasyon ve aktif kömür faydasızdır.(Toksik alkol kullanımı sonrası ilk saatte gelmediyse)
- Bilinç Bulanıklığı varsa (Dextroz, O2, Naloksan, Tiamin)

- Toksik alkol alımı biliniyor yada şüpheleniliyorsa başlangıç tedavisi ADH nın blokajıdır.
- Artmış anyon açıklı asidozu olan hastanın metabolik durumu başka nedenle açıklanamıyorsa Toksik alkol tedavisi başlanmalıdır.
- Tedavi toksik alkol konsanrasyonu 0 a aklaşana kadar devam etmelidir.

- Toksik alkol zehirlenmesi olan semptomatik hastaların kesin tedavisi ise hemodiyalizdir.
- Hemodiyaliz toksik alkoller ve metabolitlerini temizlerken asit baz bozukluklarını da düzeltir.

ADH BLOKAJI

- Fomepizol yada Etanol ile metabolik blokaj endikasyonları;

1- Plazma Metanol konsantrasyonu >20 mg/dL

2- Metanol düzeyine hemen ulaşılamıyorsa;

- Etanol düzeyinin 100mg/dL den düşük olması ile birlikte süphelenilen metanol alımında

- Koma yada bilinç değişikliği olan hastada açıklanamayan >10mOm/L serum osmolar açığı ve açıklanamayan metabolik asidoz.

ADH BLOKAJI

- Fomepizol ADH nın yarışmalı inhibitörüdür.(metanol metabolitlerinin oluşumunu engeller)
- Fomepizol 15mg/kg bolus başlangıç dozu.
- Her 12 saatte bir 10mg/kg idame verilir.
- 100 ml %0.9 NaCl yada %5 dekstroz içinde 30 dk lık infüzyon şeklinde uygulanır.

ADH BLOKAJI

- Tedavi >48 saat doz 15 mg/kg.(Fomepizol kendi metabolizmasını indüklediği için)
- Diyaliz esnasında fomepizol 4 saatte bir uygulanmalı.
- Diyaliz öncesi Fomepizol dozu uygulaması 6 saati geçtiyse diyaliz başlamadan önce bir doz daha uygulanmalı.
- Diyaliz sonrası 3. saatte doz tekraranmalı ve 12 saatte bir uygulamaya devam edilmeli.
- Fomepizol tedavisine metanol konsantrasyonu toksik etki üretemeyecek düzeye gerileyene kadar devam edilmelidir.

ADH BLOKAJI

- Etanolun enzim afinitesi metanole göre 15-20 kat daha fazladır.
- Kan etanol düzeyi 100-150 mg/dL arasında tutulmalıdır.
- Oral yada iv yoldan verilebilir.(iv yol önerilir)
- Hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Fomepizol varsa etanole tercih edilmelidir.
- Metanol düzeyi sıfır olana kadar devam edilmelidir.

Intravenous Administration of 10% Ethanol

Loading Dose[a]	Volume (mL)[b] (given over 1 h as tolerated)					
	10 kg	15 kg	30 kg	50 kg	70 kg	100 kg
0.8 g/kg of 10% ethanol (infused over 1 h as tolerated)	80	120	240	400	560	800

Maintenance Dose[c]	Infusion Rate[b] (mL/h for various weights)[d]					
	10 kg	15 kg	30 kg	50 kg	70 kg	100 kg
Ethanol Naive						
80 mg/kg/h	8	12	24	40	56	80
110 mg/kg/h	11	16	33	55	77	110
130 mg/kg/h	13	19	39	65	91	130
Ethanol Tolerant						
150 mg/kg/h	–	–	–	75	105	150
During hemodialysis						
250 mg/kg/h	25	38	75	125	175	250
300 mg/kg/h	30	45	90	150	210	300
350 mg/kg/h	35	53	105	175	245	350

Oral Administration of 20% Ethanol

Loading Dose[a]	Volume (mL)					
	10 kg	15 kg	30 kg	50 kg	70 kg	100 kg
0.8 g/kg of 20% ethanol, diluted in juice (may be administered orally or via nasogastric tube)	40	60	120	200	280	400

Maintenance Dose[b]	mL/h for various weights[c,d]					
	10 kg	15 kg	30 kg	50 kg	70 kg	100 kg
Ethanol naive						
80 mg/kg/h	4	6	12	20	28	40
110 mg/kg/h	6	8	17	27	39	55
130 mg/kg/h	7	10	20	33	46	66
Ethanol tolerant						
150 mg/kg/h	8	11	22	38	53	75
During hemodialysis						
250 mg/kg/h	13	19	38	63	88	125
300 mg/kg/h	15	23	46	75	105	150
350 mg/kg/h	18	26	53	88	123	175

Hemodiyaliz Endikasyonları

- Dirençli metabolik asidoz: pH <7.25 ile birlikte anyon açığı >30mEq/L ve/veya baz defisiti -15 ten daha fazlaysa
- Böbrek yetmezliği
- Agresif destek tedavisine rağmen kötüleşen yaşamsal bulgular
- Standart tedaviye rağmen elektrolit bozuklukları
- Serum metanol düzeyi > 50 mg/dL

- Fomepizol, etanol yada hemodiyaliz tedavisine metanol düzeyi sıfıra düşene kadar ve asidoz düzelene kadar devam edilmelidir.

Ek Destek Tedaviler

- Folik asit(lökovörin) her 4-6 saatte bir 1mg/kg verilir.
- $NaHCO_3$ 1-2 mEq/kg ciddi asidoz varsa

Taburculuk

- Metanol alım şüphesi olan hasta en az 12 saat gözlenmelidir.
- Takip süresince hasta asemptomatik kalıyorsa, osmolar açık yoksa ve metabolik asidoz gelişmiyorsa hasta taburcu edilebilir.
- Önemli belirti ve bulgular varsa yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır.