

Metanol ve Fomepizol

Doç. Dr. Selim Bozkurt
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD

**İSTANBUL'DA
SAHTE İÇKİDEN
ÖLENLERİN SAYISI
28'E ÇIKTI**



5 lira ile gelen katliam

**Ölümün adı
Mastika!**

Sağlık Bakanlığı; İstanbul'da 2015 Ekim ayında yaşanan metil alkol alımı ile ilgili acil servis başvurusu sayısını **91, eks olan vaka sayısını 20** olarak açıkladı.

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kliniğimize **11 hasta** (hepsi erkek, yaş: 24-56) başvurdu. Hastaların neredeyse tamamına yakınında alkol alımından yaklaşık 24 saat sonra klinik bulguların başladığı öğrenildi. Ambulansla getirilen 3 hastada genel durum bozukluğu vardı. Diğer hastaların kliniğinde; halsizlik, bulantı, kusma ve asidotik solunum ön plandaydı. Metil alkol zehirlenmelerinde hep bahsi geçen, retinal toksisiteye bağlı bulanık görme ve tam körlük kliniğine hiçbir hastamızda rastlamadık.

Hastanemizde kan metanol seviyesi bakılamadığından eldeki klinik ve laboratuvar verilerine istinaden metanol zehirlenmesine yönelik tedavi planlandı.

- ☐ 2 hastamız acilde 72 saatlik müşahede sonrası taburcu edildi.
- ☐ 3 hastamız entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Bu hastalardan **ikisi 24 saat içinde kaybedildi.**
- ☐ 6 hastamızda ise GKS: 13-15 arasında olduğundan entübe edilmeden takip edildi.

Hastalarımıza **Fomepizol olmadığı için uygulayamadık** ancak iv Etanol temin ettik ve verdik. Kliniğimiz için en zorlayıcı unsurlardan birisi de hemodiyalizi olan yoğun bakım bulmaktı.

www.atuder.org.tr

Doç. Dr. Tarık Ocak

Kanuni Sultan Süleyman EAH Acil Tıp Eğitim Kliniği

-
- Metanol organik çözücü özelliğinden dolayı yaygın olarak kullanılır.
 - Kimyasal çözücülerin birçoğunda, Temizlik ve cam temizleme solüsyonlarında, boyalarda ve boya çıkarıcılarda bulunmaktadır.
 - Ayrıca yasadışı yollarla üretilen yada ev yapımı alkollü içecekler yüksek oranda metil alkol içerebilmektedir.
-

-
- Toksik alkol alım sebepleri;
 - Etil alkollü içeceklere ulaşmaktaki zorluk
 - Suicid amaçlı alım
 - İstemsiz, kazara alım
 - İlaç yada içecekler içine yasadışı yollarla konulması
-

-
- Zehirlenmeler genellikle oral alım sonucu ortaya çıkmaktadır.
 - Metanol zehirlenmesi özellikle gelişmekte olan düşük sosyoekonomik düzeyli ülkelerde yaygın bir problemdir.
 - 30 ml yada 24 gram alım toksik doz olarak kabul edilir.
 - Tedavisiz minimal ölümcül doz 1gr/kg yada 1,25 ml/kg olduğu düşünülmektedir.
 - Kan metanol düzeyi 20 mg/dL üzeri olması medikal tedavi başlama endikasyonudur.
-

-
- Metanol'ün kendisinin toksik etkisi azdır.
 - Metanol sarhoşluk ve bir miktar mide tahrişine sebep olur.
 - Metanol oral alım sonrası GİS 'den hızlıca emilir (Mide lavajı ve aktif Kömür endike değildir).
 - Maksimum kan düzeyine 30-60 dakikada ulaşır.
 - Yarılanma ömrü 8-28 saat arasındır.
-

- Asıl toksisiteden sorumlu olan metanolün metabolizması sonucu açığa çıkan formik asittir.
- 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.

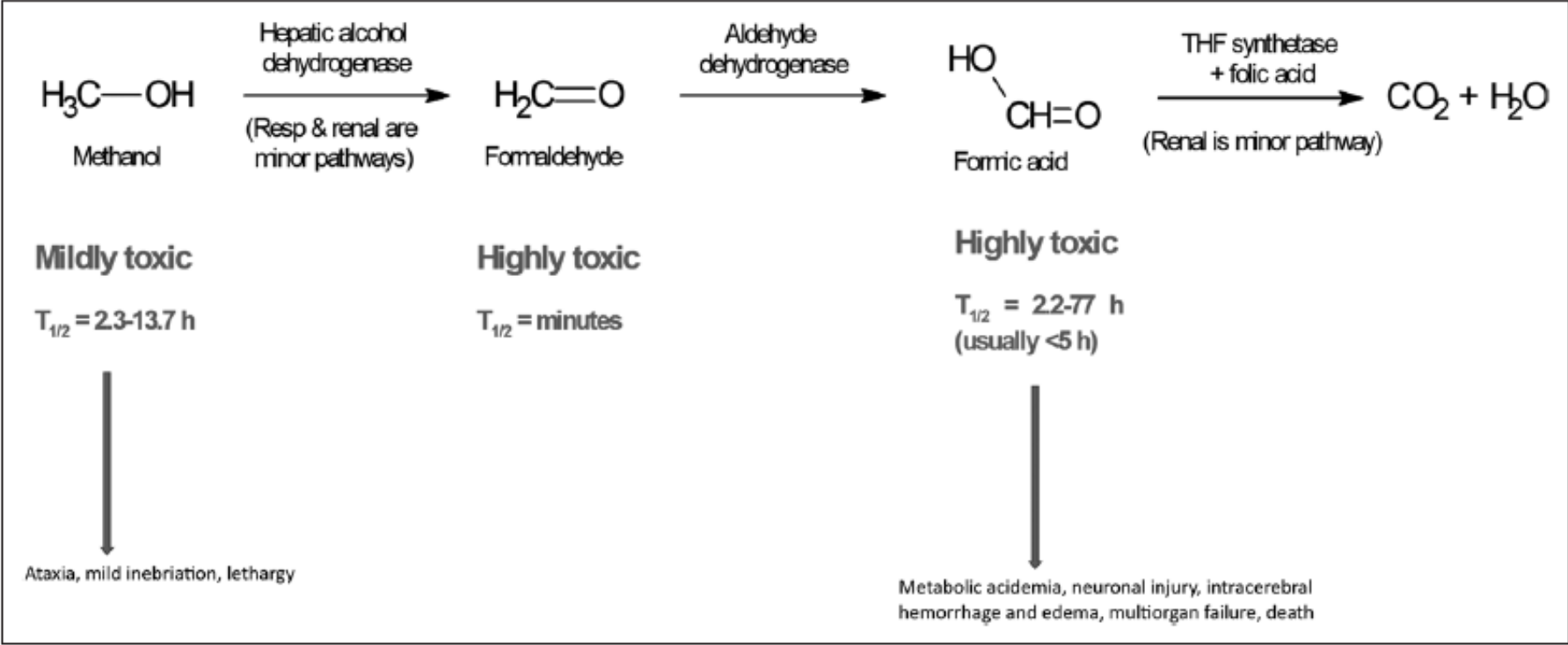
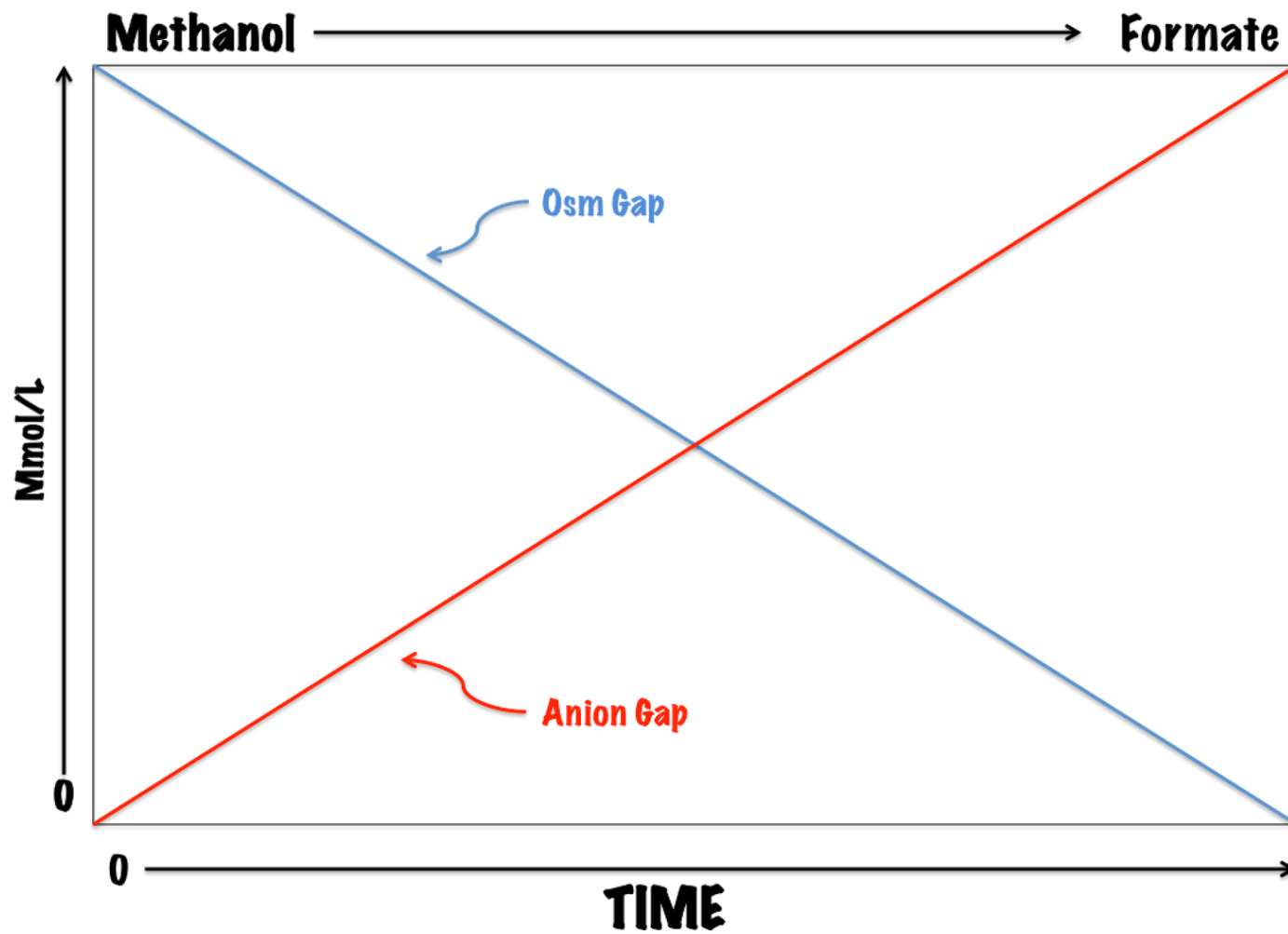


Figure 1. Metabolic biotransformation and clinical manifestations of methanol.

- Metanolün kendisi toksik olmadığından dolayı Klinik belirti ve bulgular alımdan 12-24 saat sonra ortaya çıkar.
- Beraberinde etanolde alınmışsa toksik etkilerin ortaya çıkması daha da gecikebilir.
- Metanol zehirlenmesi klasik olarak Santral Sinir Sistemi depresyonu, metabolik asidoz ve görme değişiklikleri ile karakterizedir.
- Semptomların çoğu metabolik asidoz ile ilişkilidir.

Laboratuvar

- Düşük bikarbonat seviyesi ile birlikte olan Metabolik asidoz vardır
- Formik asitin neden olduğu laktat birikimi nedeniyle anyon gap artar.
- Osmolar gap artar
- Amilaz seviyesi artabilir
- Kesin tanı için kan metanol düzeyinin ölçümü gereklidir.
- CT ve MRI'da putamen nekrozu görülebilir.



FOMEPIZOL

- Fomepizol Alkol Dehidrogenazın kompetatif inhibitörüdür.
- Fomepizolün Alkol Dehidrogenaz enzimine olan affinitesi toksik alkollerden 1000 kat daha fazladır.
- Fomepizol karaciğerden metabolize olur. 48 saatten daha uzun kullanımlarda metabolizması hızlanacağından doz arttırılmalıdır.
- Etanolün Alkol dehidrogenaza olan affinitesi metanolden 10 kat daha fazladır.
- Fomepizol metanol ve etilen glikolün toksik metabolitlerine dönüşümünü azaltır.

- Fomepizol metanol ve etilen glikol zehirlenmelerinde ana antidot olarak kullanılmalıdır.
- Etanol fomepizole ulaşamadığında kullanılabilir.
- Fomepizolün dünyanın birçok ülkesinde tercih sebebi olmasının nedeni etkinliği ve yan etkisinin etanole göre daha az olmasıdır.

- Fomepizol iyi tolere edilmesine rağmen bazı hastalarda;

- Enjeksiyon bölgesinde irritasyon
 - Mide bulantısı
 - Baş dönmesi
 - Taşikardi
 - Baş ağrısı
 - Euzunofili
 - Karaciğer fonksiyon testlerinde artış
 - Ajitasyon ve nöbete yol açabilir.
-

-
- En büyük dezavantajı pahalı olmasıdır.
 - Fakat etanol kullanıldığında hastanın yoğun bakım takibi, kan alkol düzeyi takibi de maliyet konusunda göz önüne alınmalıdır.
 - Her bir flakonu 1,5 gram fomepizol içeren 4 flakonluk kitlerin fiyatı yaklaşık 4000 dolar.
-

Antidote treatment criteria):*

Recommended criteria [8]	
I	Serum ethylene glycol or methanol concentration $\geq 10 \text{ mmol l}^{-1}$ (62 mg/dL and 32 mg/dL, respectively)†
II	Documented/suspected recent history of ingestion with an osmolal gap $> 25 \text{ mOsm kg}^{-1} \text{ H}_2\text{O}$ ‡
III	Documented/suspected history of ingestion plus two or more of the following criteria: A: Arterial pH < 7.3 B: Serum bicarbonate $< 20 \text{ mmol l}^{-1}$ C: Osmolal gap $> 25 \text{ mOsm kg}^{-1} \text{ H}_2\text{O}$ ‡ D: Presence of urinary oxalate crystals (ethylene glycol only) or visual disturbances (methanol only)

*Antidote should be given without delay, if toxic alcohol cannot be excluded as the cause. No osmolal gap will be able to exclude toxic alcohol as the cause.

†Only if there is no significant metabolic acidosis (Base deficit $< 10 \text{ mmol l}^{-1}$ (10 mEq)) or no indications of organ toxicity. ‡OG calculated after the ethanol contribution is subtracted.

Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites.

McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE.

Br J Clin Pharmacol. 2016 Mar;81(3):505-15. doi: 10.1111/bcp.12824. Epub 2016 Jan 4. **Review.**

Metanol Zehirlenmesinde Fomepizol ve Etanol Tedavisinin Karşılaştırılması

Fomepizol

Etanol

A
v
a
n
t
a
j
l
a
r

- Alkol Dehidrogenaza(ADH) affinitesi etanolden daha yüksektir
- Yan etki minimaldir
- Fomepizol kan seviyesi takibi gerekmez
- Yoğun bakım yatışı genellikle gerekli değildir.
- Hemodiyaliz ihtiyacını ortadan kaldırabilir

- Ucuzdur
- Ulaşılması daha kolaydır
- Geleneksel antidottur.

Metanol Zehirlenmesinde Fomepizol ve Etanol Tedavisinin Karşılaştırılması

Fomepizol

- Pahalı
- Ulaşılması zor
- Raf ömrü kısa
(Yaklaşık 3 yıl)
- Etanole göre bilinirliği az

Etanol

- ADH'a olan affinite fomepizolden daha az
- Belirgin yan etkileri olabilir; SSS depresyonu, hipoglisemi, hepatotoksisite.
- Solunum depresyonu ve mekanik ventilasyon ihtiyacına neden olabilir.
- Yan etkiler nedeniyle tedaviye yanıt ve klinik seyri takip etmek zor olabilir.
- Tedavi süresince yoğun bakım yatışı gerektirir.
- Kan etanol ve glukoz takibi gerektirir.

Ethanol versus fomepizole

	Ethanol	Fomepizole
Availability	Good (especially orally)	Limited (especially in the developing world)
Cost	Low (in most countries)	High
Practical use	Difficult to keep at therapeutic level, especially during HD	Easy to administer, also during HD
Monitoring of serum concentrations	Necessary	Not necessary
CNS-depressive	Yes	No
Need for HD	Yes	May be avoided or postponed
Need for ICU	Yes	May be avoided

HD, haemodialysis; ICU, intensive care unit.

[Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites.](#)

McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE.

Br J Clin Pharmacol. 2016 Mar;81(3):505-15. doi: 10.1111/bcp.12824. Epub 2016 Jan 4. **Review.**

Fomepizol ve Etanol Tedavi dozları

Fomepizol

- 15 mg /kg yükleme dozu (0.saat), takiben 12-24 ve 36.saatlerde 10 mg/kg ek dozlar verilir.
- Tüm dozlar 100 cc SF yada dekstrozu solüsyonlar içinde 30 dakikada infüzyon şeklinde verilir.
- Fomepizol, kan metanol düzeyi 20 mg/dl altına düşünceye ve metabolik asidoz düzelinceye kadar devam edilir.
- Tedavi 48 saatten uzun sürerse 12 saatlik ek dozlar 15 mg/kg çıkılır.
- Hemodiyaliz yapılan hastalarda daha sık aralıklarla her 4 saatte bir 10 mg/kg dozunda fomepizol yapılmalıdır.

Etanol

■ İntravenöz;

- Yükleme; 800 mg/kg (%10'luk İV solüsyondan 10 ml/kg)
- İdame; 100mg/kg/saat (%10 luk İV solüsyondan 1,2 ml/kg/saat

■ Oral;

- Yükleme; %40'lık alkollü içkiden 1,5-2 ml/kg Oral yada NG'den
- İdame; %40'lık alkollü içkiden 0,2-0,5 ml/kg/saat.

- Serum etanol düzeyi 1-2 saat aralıklarla takip edilmeli
- Hemodiyaliz yapılan hastalarda etanol idame dozu iki katına çıkılmalıdır.

CONCLUSION

There is no conclusive scientific evidence whether ethanol or fomepizole should be used as first-line treatment of EG and methanol intoxication, as there has been no direct comparison between the two antidotes in terms of efficacy, safety, or cost-effectiveness. The decision to use fomepizole or ethanol is dependent on the availability and costs of the antidote, haemodialysis facilities, patient characteristics and physician experience with the specific antidote. If the treating physician has no experience with either antidote, then the treatment with fomepizole is easier, especially in the paediatric population.

Neth J Med. 2014 Feb;72(2):73-9.

Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol?

Rietjens SJ1, de Lange DW, Meulenbelt J.

-
- Metanol alım şüphesi olan hasta en az 12 saat takip edilmeli, klinik bulgu ve metabolik asidoz yoksa hasta taburcu edilebilir.
 - Birlikte etanolde almış ise takip süresi daha uzun tutulmalıdır.
-

Hemodiyaliz

- Hemodiyaliz toksik alkoller ve tüm metabolitlerini hızlı bir şekilde kandan uzaklaştırır.
 - Asit baz bozukluklarını düzeltir.
 - Hemodiyaliz derin asidozu, görme bozukluğu, hemodinamik bozukluğu yada böbrek yetmezliği olan hastalarda acil olarak uygulanması gerekebilir.
-

HEMODİYALİZ ENDİKASYONLARI

1) Şiddetli metanol zehirlenmesi bulgularından en az biri

- ☐ Koma
- ☐ Nöbet
- ☐ Yeni gelişen görme defekti
- ☐ Metanol zehirlenmesinin neden olduğu metabolik asidoz (Kan pH ≤ 7.15 ve/veya yeterli destek ve antidot tedavisine rağmen dirençli metabolik asidoz)
- ☐ Serum anyon açığı > 24 mmol / L varlığı

2) Eğer serum metanol düzeyi bakabiliyorsanız;

- ☐ Fomepizol tedavisi verilenlerde 70 mg / dL $>$ veya 21.8 mmol / L
- ☐ Etanol tedavisi verilenlerde 60 mg / dL $>$ veya 18.7 mmol / L
- ☐ Alkol Dehidrogenaz (ADH) bloker yokluğunda 50 mg / dL $>$ veya 15.6 mmol / L

3) Böbrek fonksiyonu bozukluğu

- **114 UZEM** (Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı - Ulusal Zehir Danışma Merkezi)
- Türkiye’de Fomepizol şuan mevcut.
- Fomepizol ve %10’luk İV alkol bölgesel antidot merkezlerinde bulunmaktadır.
- Antidot ihtiyacında 114 UZEM arandığında hangi stok merkezinde kiminle irtibata geçileceği bilgisi verilmekte.
- Devlet hastaneleri hastanın reçete ve epikrizini stok merkezine gönderdiğinde 112’ler aracılığıyla antidot gönderilmekte
- Özel hastaneler ve Üniversite hastanelerinin epikriz ve reçetenin yanında reçete bedelini de ödemeleri gerekli

GENEL SEKRETERLİK ADI	SAĞLIK TESİSİ ADI
ADANA KHB	ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANTALYA KHB	ANTALYAEĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AYDIN KHB	AYDIN DEVLET HASTANESİ
BURSA KHB	BURSA ŞEVKET YILMAZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DİYARBAKIR KHB	DİYARBAKIR GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ERZURUM KHB	ERZURUM BÖLGE VE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İSTANBUL ANADOLU GÜNEY KHB	İSTANBUL KARTAL LÜTFÜ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KHB	İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İZMİR GÜNEY BÖLGESİ KHB	İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜN. ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KAYSERİ KHB	KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAMSUN KHB	SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEKİRDAĞ KHB	TEKİRDAĞ DEVLET HASTANESİ
TRABZON KHB	TRABZON KANUNİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
VAN KHB	VAN BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ELAZIĞ KHB	ELAZIĞ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

03223550101-4908

Özet

- Hastalar geç dönemde başvuruyor
- Antidot tedavisine erken başlanmalı
- Destek tedavi önemli
- Diyaliz Toksik alkol ve metabolitlerini temizlemede etkilidir.

TEŞEKKÜR EDERİM
