



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**METİL ALKOL ZEHİRLENMELERİNİN
İNCELENMESİ VE MORTALİTEYE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

DR. ALPER YAŞAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2023



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**METİL ALKOL ZEHİRLENMELERİNİN
İNCELENMESİ VE MORTALİTEYE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Alper YAŞAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇALIŞKAN

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında sorgusuz sualsiz bana destek olan hekimlik mesleğini tercih etmeme vesile olan babam Timur YAŞAR'a, annem Saadet YAŞAR'a, ablalarım Belgin AKYOLLU'ya ve Nilgün ODABAŞ'a

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım süreci boyunca desteğini esirgemeyen, deneyimlerini aktaran, yol gösteren, ağabeylik yapan, yanında çalışmaktan keyif aldığım hekimlik mesleğinde örnek alacağım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇALIŞKAN'a

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca emeklerini esirgemeyen her zaman destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet BAYDIN'a, Pof. Dr. Türker YARDAN'a, Prof. Dr. Latif DURAN'a, Prof. Dr. Celal KATI'ya, Prof. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR'e

Dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca bana aile ortamı sağlayıp destek olan değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Yavuz CENİK'e, Uzm. Dr. Mustafa Selçuk AYAR'a, Uzm. Dr. İbrahim Ercan EKEN'e ve Dr. Ali Samet ÇİZMECİ'ye, Acil servis gibi zorlu bir bölümü güzel kılan asistan arkadaşlarıma, hemşire, paramedik ve yardımcı sağlık personeline,

Tanıştığım günden beri günlerimi güzelleştiren zor zamanlarımda ayağa kalkmamı sağlayan her zaman yanımda olan hayat arkadaşım değerli eşim Dr. Pelin ÇELİK YAŞAR'a ve asistanlık hayatım boyunca birçok gece yanında olamadığım hayatımın anlamı biricik oğlum Saygın Alp YAŞAR'a teşekkürü borç bilirim.

BEYAN

“Metil Alkol Zehirlenmelerinin İncelenmesi ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç: Metanol zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların demografik verilerini, laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavileri ve klinik sonuçlarını incelemeyi amaçladık. Çalışmada ikincil olarak hemodiyaliz ihtiyacını ve mortaliteyi öngörmedeki değişkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'ne 1 Ocak 2010 ile 15 Kasım 2022 tarihleri arasında metanol zehirlenmesi ile başvuran 18 yaş ve üzeri 64 hastanın dahil edildiği retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamızda dahil edilen hastaların demografik verileri, vital bulguları, laboratuvar parametreleri, etkilenen uç organ durumları, klinik sonuç durumları ve uygulanan tedaviler incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması $47,7 \pm 12,0$ yıl idi. Hastaların 59'u (%92,2) erkekti ve 35'i (%40,6) ev yapımı alkol almıştı. En sık başvuru şikayeti %39,1 (n=25) oranı ile görme bozukluğu olarak saptandı. Hastaların 52'sine etanol tedavisi, 50'sine antidot tedavisiyle birlikte hemodiyaliz tedavisi, 49'una diğer tedavilere ek olarak bikarbonat ve 23'üne diğer tedavilere ek olarak steroid tedavisi verildiği tespit edildi. Uç organ etkilenimlerine göre en çok etkilenen sistemin santral sinir sistemi olduğu bulundu (n=29, %45,3). 30 günlük ölüm oranı %29,7 (n=19) olarak saptandı. Yaşayan ve ölen hasta gruplarının laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında sodyum, potasyum, kreatinin, pH, bikarbonat, baz eksisi, laktat, anyon açığı ve osmolarite değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı idi. ROC analizi sonuçlarına göre mortaliteyi belirlemede pH, laktat, anyon açığı, bikarbonat, baz eksisi değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olduğu belirlendi. Ayrıca bu değişkenlerin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinlikleri değerlendirildiğinde pH, bikarbonat ve anyon açığı parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Sonuç: Metanol zehirlenmesi ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan bir durumdur. Hastalarda pH, laktat, bikarbonat, baz eksisi ve anyon açığı mortaliteyi öngörmede değerlendirilebilecek parametrelerdir. Yine hastalarda hemodiyaliz tedavisi ihtiyacını belirlemede pH, bikarbonat ve anyon açığı değerlendirilebilecek parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Metanol, körlük, hemodiyaliz, metabolik asidoz, mortalite



ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the demographic data, laboratory findings, treatment modalities and clinical outcomes of patients evaluated in the emergency department with methanol intoxication. Secondly, we aimed to determine the variables predicting the need for hemodialysis and mortality.

Patients and Methods: Sixty-four patients aged 18 years and older who were admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Adult Emergency Department with the suspicion of methanol intoxication between 1 January 2010 and 15 November 2022 enrolled to this retrospective cross-sectional study. Patients' demographic data, vital signs, laboratory parameters, end-organ injury status, clinical outcome and treatment modalities were analyzed.

Results: The mean age of the study patients was 47.7 ± 12.0 years. 59 (92.2%) of the patients were male, and 35 (40.6%) had consumed homemade alcohol. The most common presenting complaint was visual impairment with a rate of 39.1% (n=25). It was determined that 52 patients received ethanol treatment, 50 underwent hemodialysis treatment along with antidote therapy, 49 received bicarbonate treatment in conjunction with other therapies, and 23 received steroid treatment in combination with other therapies. According to end-organ effects, the central nervous system was found to be the most affected system (n=29, 45.3%). The 30-day mortality rate was 29.7% (n=19). When the laboratory results of the survived and dead patient groups were compared, sodium, potassium, creatinine, pH, bicarbonate, base deficit, lactate, anion gap, and osmolarity values were found to be statistically significant different. According to the results of ROC analysis, we found that blood gas pH, lactate, anion gap, bicarbonate, base deficit values were statistically significant variables in predicting mortality. In addition, when the effectiveness of these variables in determining the need for hemodialysis was evaluated, pH, bicarbonate and anion gap parameters were found to be statistically significant.

Conclusion: In our study, we observed that patients with methanol poisoning have high mortality and morbidity. In patients, pH, lactate, bicarbonate, base deficit and anion gap are parameters that can be evaluated to predict mortality. Moreover, pH,

bicarbonate and anion gap are parameters that can be evaluated to determine the need for hemodialysis treatment in patients.

Keywords: Methanol, blindness, hemodialysis, metabolic acidosis, mortality



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Toksikokinetik	6
2.5. Klinik Bulgular	7
2.5.1. Oküler sistem	8
2.5.2. Nörolojik sistem	8
2.5.3. Renal sistem	9
2.5.4. Gastrointestinal sistem	10
2.5.5. Hepatobiliyer sistem	10
2.5.6. Asit-baz bozuklukları	10
2.6. Hastaların Değerlendirilmesi	10
2.7. Tanı Testleri	13
2.7.1. Metanol ve metabolitlerin ölçümü	13
2.7.2. Osmolar açıklık ve anyon açıklığı	13
2.8. Ayırıcı Tanı	14
2.9. Tedavi – Yönetim	14
2.9.1. Yönetim	14
2.9.2. Tedavi	15
2.9.2.1. Gastrointestinal dekontaminasyon	15
2.9.2.2. Sodyum bikarbonat tedavisi	15
2.9.2.3. Etanol	16
2.9.2.4. Fomepizol	17
2.9.2.5. Hemodiyaliz	18
2.9.2.6. Kortikosteroidler	20
2.9.2.7. Eritropoietin	20
2.9.2.8. Abacavir	20
2.9.2.9. Histamin H2 blokerleri	21
2.9.2.10. Kofaktör tedavisi	21

2.9.2.11.	Preterminal bakım	22
2.10.	Prognoz	22
2.11.	Gebelerde Metanol Zehirlenmesi	22
3.	HASTALAR VE YÖNTEM	23
3.1.	Hasta Seçimi	23
3.2.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.3.	Çalışmanın Dışlama Kriterleri	24
3.4.	Çalışma Veri Toplama Bilgileri ve Veri Değerlendirmeleri	24
3.5.	İstatistiksel Analiz	25
4.	BULGULAR	26
5.	TARTIŞMA	41
6.	KISITLILIKLAR	49
7.	SONUÇLAR	50
8.	KAYNAKÇA	51
9.	EKLER	57
9.1.	Ek 1. Orijinallik Raporu	57
9.2.	Ek 2. Etik Kurul Onayı	58

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Alkol Dehidrogenaz
AIDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BE.....	: Baz Eksisi
BT.....	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Böbrek Üre Azotu
Cl.....	: Klor
Cr.....	: Kreatinin
CRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
FT-IR.....	: Fourier Transform Kızılötesi
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GKS.....	: Glaskow Koma Skalası
Hb.....	: Hemoglobin
HCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
HIV.....	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
INR.....	: International Normalized Ratio
K.....	: Potasyum
MRG.....	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
OCT.....	: Optik Koherens Tomografi
PaCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PLT.....	: Platelet
SKB.....	: Sistolik Kan Basıncı
UZEM	: Ulusal Zehir Danışma Merkezi
WBC.....	: Beyaz Küre Hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metanol metabolizması ve enzimatik reaksiyonları (3).....	5
Şekil 2. Laktat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği (ROC eğrisi)	32
Şekil 3. Kan pH değerinin mortaliteyi belirleme üzerine etkisi (ROC eğrisi).....	33
Şekil 4. Anyon açıklığının mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi).....	34
Şekil 5. Bikarbonat değerinin mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi).....	35
Şekil 6. Baz eksisi değerinin mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi)	36
Şekil 7. Kan pH değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliği (ROC eğrisi)	37
Şekil 8. Anyon açıklıklarının hemodiyaliz uygulaması üzerine etkinliği (ROC eğrisi)	38
Şekil 9. Bikarbonat değerinin hemodiyaliz uygulaması üzerine etkinliği (ROC eğrisi)	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Metanol zehirlenmesinin klinik evreleri (31).....	8
Tablo 2. Metanol zehirlenmesinin ayırıcı tanıları	14
Tablo 3. Etanol ve fomepizolün karşılaştırması (68)	17
Tablo 4. Metanol zehirlenmesinde hemodiyaliz endikasyonları (45)	18
Tablo 5. Metanol zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedavisi endikasyonları ve öneriler (75).....	19
Tablo 6. Hastaların karakteristik özellikleri	26
Tablo 7. Klinik sonuçlarına göre hasta gruplarının dağılımı	26
Tablo 8. Hasta gruplarının vital bulguları ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	27
Tablo 9. Hasta gruplarının tedavi ve uç organ hasarı açısından karşılaştırılması	29
Tablo 10. Hasta gruplarının başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin incelenmesi	31
Tablo 11. Laktat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi	32
Tablo 12. Kan pH değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi.....	33
Tablo 13. Anyon açığı değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi	34
Tablo 14. Bikarbonat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi .	35
Tablo 15. Baz eksisi değerinin mortalite belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi	36
Tablo 16. Kan pH değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi	37
Tablo 17. Anyon açığı değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi	38
Tablo 18. Bikarbonat değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi.....	39
Tablo 19. Mortalite üzerine etkili olan parametrelerin logistik regresyon analizi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metil alkol (CH_3OH) veya karbinol şeklinde adlandırılan metanolün bir diğer ismi de odun alkolüdür. Metanol, çözücü bir kimyasal madde olup aynı zamanda sentetik reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılır. İnsanlar metanole boya sökücüler, fotokopi makinesi ve otomotiv sıvıları (antifiriz, motor temizleyiciler) gibi tüketici ürünleri ile temas ederek maruz kalırlar (1). Metanol zehirlenmesinin tedavi seçenekleri zamanla artmıştır. Gelişen tedavi seçeneklerine rağmen erken dönemde kendine özgü semptomlarının olmaması tanıda ve tedavide gecikmelere yol açabilmektedir. Bu tür gecikmeler ve tedavi yöntemlerini uygulamadaki güçlükler nedeniyle günümüzde mortalite ve morbidite hala yüksek seyretmektedir (2).

Metanol insan vücuduna alındıktan sonra karaciğerde metabolize olarak organik asitlere ve anyonlara dönüşür ve bunların dokularda birikmesi, ciddi hücresel işlev bozukluğuna ve ölüme neden olabilir (3).

Klinik semptomlar santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem etkilenimi ve özellikle göz hasarından kaynaklanır. Etanolle birlikte alındığında semptomlar, alımdan sonraki 40 dakika ile 72 saat arasında ortaya çıkar. Semptomların başlangıcı için ortalama süre 24 saat kabul edilebilir. Prognoz, özellikle ciddi metabolik asidozu olan yüksek formik asit seviyesinin ölçüldüğü bradikardi, kardiyojenik şok, anüri ve başlangıçta nöbet ve koma saptanan hastalarda oldukça kötüdür. Erken tedavi başlanmadığı takdirde kalıcı körlük, çoklu organ hasarı ve ölüm görülebilir (4).

Tedavinin amacı toksik metabolit üretiminin azaltılmasını ve/veya durdurulmasını ve toksin ile metabolitlerinin vücuttan uzaklaştırılmasını içerir. Tedavide kullanılan etanol ve fomepizol toksik metabolit üretiminden sorumlu alkol dehidrogenaz enzimi üzerinden etki gösterir. Etanol alkol dehidrogenaz (ADH) için metanol ile yarışırken fomepizol ise direkt ADH inhibitörüdür. Ayrıca vücuttan metanolü ve metabolitini uzaklaştırmak için hemodiyaliz diğer bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (3).

Çalışmanın amacı; metanol zehirlenmesi tanısıyla acil serviste tetkik ve tedavi edilen hastaların demografik bilgilerini derlemek, ek hastalık durumlarını belirlemek, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ile hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışmada ikincil olarak demografik veriler, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedaviler ile metanol intoksikasyonu nedeniyle gelişen mortalite

arasındaki ilişkinin araştırılması ve hemodiyaliz ihtiyacını öngörmeye değişkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Toksik alkoller, içki olarak ağızdan tüketime uygun olmayan ve bileşiminde bir hidroksil grubu içeren maddelerdir. Klinik olarak en yaygın toksik alkoller metanol, etilen glikol ve izopropil alkoldür (5).

Metanol, eski Mısır'da mumyalama işlemi için kullanılan bir sıvıdır. Robert Boyle, metanol molekülünü ilk kez 1661 yılında Şimşir ağacından damıtarak izole etmiştir (6).

Metanol, endüstriyel üretimde kullanılan bir alkol çeşididir. Ayrıca cam silecek sıvısında, antifrizde ve model uçak yakıtında bulunur. Renksizdir ve hafif bir kokusu vardır (7). Metanol toksisitesi genellikle yutulmayı takiben zehirlenmeye yol açsa da solunması ve cilt tarafından emilmesi de zarar verebilir. Özellikle COVID-19 pandemi sürecinde etanol tedariğinde yaşanan sıkıntılar nedeniyle pek çok temizlik malzemesi ve dezenfektanda etanolün yerine metanol kullanıldığı tespit edilmiş ve bu süreçte metanol ile ilişkili komplikasyonların anlatıldığı vaka bildirimlerinde artış yaşanmıştır (8). Metanol intoksikasyonu kişinin kendine zarar verdiği intihar girişimi şeklinde olabileceği gibi, etanol yerine metanol kullanılarak üretilen alkollü içecek tüketimi sonrası da meydana gelebilir (9).

2.2. Epidemiyoloji

Metanol intoksikasyonu ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de nispeten nadir fakat önemli bir zehirlenme olarak kabul görmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmaya göre her 1.000.000 başvurudan 6,4 vaka metanol zehirlenmesi olarak tespit edilmiş (9). ABD kaynaklı zehirlenmeler çoğunlukla oral yolla alım nedenli oluşmaktadır. Yutulan ajanlar çoğunluğu cam yıkama sıvısı içeriklidir (10). Metanol maruziyeti sonucu gelişen kitlesel zehirlenmeler de bildirilmiştir. Kitlesel zehirlenmeler her zaman sağlık kuruluşları için yönetimi zor durumlardır. Çek Cumhuriyeti'nde 2012 yılında toplu metanol zehirlenmesi meydana gelmiştir. Bu kitlesel zehirlenme vakasında doğrulanmış 121 hasta başvurusu mevcuttur (11). Ayrıca inhalasyon ile zehirlenme vakaları da mevcuttur. Buradaki ajan ise çoğunlukla karbüratör temizleyicisi olsa da metanol kullanılarak üretilen sentetik tiner inhalasyonu sonucu

körlük ile acil servislere başvurular bildirilmektedir (12). Türkiye kaynaklı metanol zehirlenmelerinde çoğunlukla oral alım yoluyla gerçekleşmektedir ve özellikle ajan olarak kolonya alımı dikkati çekmektedir (13). Yine ülkemizde kas iskelet sistemi ağrıları için geleneksel veya alternatif bir tedavi olarak kullanılan metanol ile ısıtılmış bandajların kullanımı sonrası transdermal emilim sonucu zehirlenmeler ortaya çıkmaktadır (14). Ülkemizde Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) kayıtlarına göre 2019'da 77 vaka, 2020 yılında ise 57 vaka kayıtlara metanol zehirlenmesi olarak geçmiştir. Kan metanol düzeyine bakılması metanol zehirlenmesi tanısı koymak için gerekli olduğu halde pek çok merkezde teknik imkansızlıklar nedeniyle yapılamamaktadır ve tanı güçlüğü nedeniyle gerçeğin aksine kayıtlı hasta sayıları daha az bildirilmektedir (15).

2.3. Patofizyoloji

Alkoller, hızlıca emilirler (16). Ancak midede besin varlığı emilimi yavaşlatabilmektedir. Bu nedenle gecikmiş veya uzamış emilim meydana gelebilir (17).

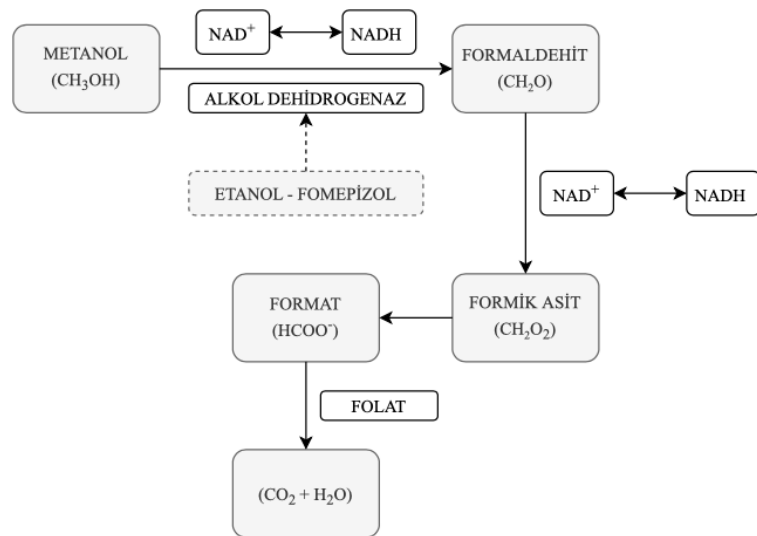
Metanol solunum yolu ile önemli miktarlarda absorbe edilse de bu yolla zehirlenmeler nadirdir. ABD'de yapılan bir retrospektif çalışmada metanol içeren karbüratör temizleme sıvısının inhalasyonu sonucu metanol zehirlenmesi olduğu tespit edilen 16 hasta bildirilmiştir. Bu hastaların başvuru şikayetlerinin bulantı, kusma, bilinç değişikliği ve görme bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (18)

Metanolün diğer toksik alkollere kıyasla dermal etkilenimi daha fazladır (19). Transdermal maruziyet sonucu zehirlenmelerin çoğunda etkilenen yüzey alanı ve hacim oranı fazla olan durumlarda ya da erişkinlere göre daha geçirgen deriye sahip olan bebeklerde maruziyeti kolay olabilmektedir (20).

Metanol, oral alım sonrası yaklaşık 10 dakika içerisinde gastrointestinal sistem yoluyla hızla absorbe olur. Metanol plazma proteinlerine bağlanmaz. Yaklaşık 0,7 L/kg dağılım hacmiyle tüm vücut sıvılarına hızla dağılır. Dağılım yarı ömrü yaklaşık 8 dakikadır (21). Bu nedenle alımdan kısa bir süre sonra zirve değerine ulaşır. Ancak yüksek miktarda alımlar veya öncesinde midesinde yiyecek bulunan hastalarda emilim değişkenlik gösterebilir (22).

Metanol, absorpsiyonu sonrası karaciğer, gastrointestinal sistem, böbrek, optik sinir ve gözün vitröz sıvısında yüksek oranda saptanır. Metanol %85-95 gibi büyük bir oranda karaciğerden, %10-20'si akciğerlerden, %3'ü ise değişime uğramadan böbrekler yoluyla ile vücuttan uzaklaştırılır (23). Metanol metabolizması öncelikle mide mukozasında bulunan alkol dehidrogenaz ile başlar. Ancak asıl olarak karaciğerde bulunan alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz enzimleri ile seri oksidasyonu sonucu toksik metabolitleri oluşur (21). Metanol alkol dehidrogenaz tarafından formaldehite oksitlenir, bu da daha sonra aldehit dehidrogenaz ile metanolün ana toksik metaboliti olan formik aside oksitlenir. Her iki oksidasyon basamağı NAD (Nikotinamid adenin dinükleotid)'nin NADH'ye indirgenmesi ile ilişkilidir (24).

Formik asit, hücre hipoksisine neden olan mitokondriyal sitokrom c oksidaz aktivitesinin inhibisyonu nedeniyle güçlü bir sitotoksik etkiye sahiptir (25). Toksik metabolitlerin birikmesi, başta retina ve beyin olmak üzere birçok uç organı etkileyerek körlüğe ve bazal gangliyon lezyonlarına yol açabilir. Metanolün alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz enzimleriyle reaksiyonu sonrası anyon açığının artmasına katkıda bulunan metabolitlerin oluşumuna yol açar. Böylece, metanol alan hastalarda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz saptanmaktadır (5). Metanolün toksik etkileri 40 dakika ile 72 saat arasında ortaya çıkar. Bu süre ortalama 24 saat olarak gözlemlenmiştir (26).



Şekil 1. Metanol metabolizması ve enzimatik reaksiyonları (3)

2.4. Toksikokinetik

Metanol doza bağı kinetik sergiler (27). Yaklaşık 10 mg/dl serum konsantrasyonlarına ulaşan düşük dozlarda (0,08 g/kg), metanol eliminasyonu birinci dereceden olup, yarı ömrü yaklaşık 2,5 ile 3 saattir (28). Yaklaşık 100 ile 200 mg/dl konsantrasyonlarda, metanol sıfır dereceli kinetik sergiler ve tedavi edilmemiş insanlarda yaklaşık 8,5 ile 9 mg/dl/sa'tir (29).

Bulantı, kusma, görme kusurları metanol zehirlenmelerinin en erken bulgusudur. Daha şiddetli zehirlenmelerde körlük, nöbet, koma, metabolik asidoz, solunum depresyonu ve hatta ölüm ortaya çıkabilir. Oral alım sonrası metanol emilimi oldukça hızlıdır ve ortalama emilim yarı ömrü 5 dakikadır. Metanol konsantrasyonları 30-60 dakika içinde tepe düzeylere ulaşır. Metanolün öldürücü dozu tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, metanol için öldürücü doz 1 g/kg olarak tahmin edilmiştir, ancak metabolik asidoz, koma ve körlük 30 g kadar az alımlarda bile ortaya çıkabilir (30). Metanol, inhalasyon yoluyla da iyi emilir. Pulmoner absorpsiyon fraksiyonunun %65-75 olduğu tahmin edilmektedir. Metanol suda çözünen bir maddedir ve solunum yolunda bulunan mukus inhalasyon yoluyla alınan metanolün bir kısmını hapseder bu nedenle emilim %100 değildir.

Metanol toksisitesinden asıl sorumlu olan yapı metabolitleridir. Alkol dehidrogenaz, metanolün formaldehite oksidasyonundan sorumlu birincil enzimdir. Formaldehitin formik aside oksidasyonu, formaldehit dehidrogenaz tarafından kolaylaştırılır. Metanol toksisitesi ile ortaya çıkan formik asit birikimi metabolik asidozu derinleştirir (17).

Başlangıçta formaldehit, metanolün oküler toksisitesine neden olan ajan olarak öne sürülmüş olsa da oküler toksisitenin doğrudan formik asitten kaynaklandığı görülmektedir. Formik asit, özellikle optik diski ve optik sinirin retrolaminar bölümünü hedef alarak optik disk ödemine, miyelin kılıflarının bozulmasına ve optik sinir lezyonlarına neden olur. Formik asit, sitokrom oksidaza bağlanarak histotoksik hipoksiye neden olur, böylece mitokondriyal fonksiyonu inhibe ederek retinal ve optik sinirde ATP (Adenozin trifosfat)'yi tüketir. ATP'nin tükenmesi, aksiyon potansiyelinin iletimini durdurur ve miyelin kılıflarına zarar verir. Ayrıca Na-K-ATPaz pompasını bozarak görme kaybına neden olur (17).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ve otopside patolojik bulgular beyin bazal ganglionlarında, daha spesifik olarak putamende ödem, nekrotik hasar ve subkortikal beyaz cevherde kanamalar ortaya çıkarır. Bu durum görünüŖe göre, formik asit tarafından sitokrom oksidazın inhibisyonundan kaynaklanan Na-K-ATPaz pompasının disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Putamen hasarının özgülüğünü açıklamak için bir dizi mekanizma öne sürölmüŖtür. Putamen hasarına lentöküler çekirdekteki Rosenthal venlerinin zayıf venöz drenajı nedeniyle artan lokal formik asit konsantrasyonu yol açar ayrıca yetersiz arteriyel akım da bu duruma katkıda bulunabilir (17).

2.5. Klinik Bulgular

Metanol, metabolizması sonrası oldukça toksik metabolitleri ortaya çıkan bir kimyasaldır. Zehirlenme bulguları genellikle merkezi sinir sistemi, öküler sistem ve gastrointestinal sistem etkilenimi ile ilişkilidir. Metanol zehirlenmesi erken, latent ve geç evre olmak üzere üç evrede değişen klinik bulgular verir. Erken evrede hafif geçici sarhoşluk, hafif öfori ve gastrointestinal sistem irritasyonuna bağlı semptomlar göröölür. Bu evreyi takiben latent evre gelir. Bu dönemde 6 ile 30 saat boyunca metanol metabolizması gerçekleşir ve aktif bir bulgu gözlenmeyebilir. Geç evrede ise ciddi sistemik etkiler göröölür. Bu dönemdeki etkilerden metanol metabolizması sonucu gelişen metabolitlerin birikimi ve ciddi metabolik asidoz sorumlu tutulur (4). Nistagmus nadiren metanol zehirlenmesi ile ilişkidir. Pupil refleksi alınmayan hastalarda ya ağır beyin hasarı ya da kalıcı görme hasarı olduğu akla getirilmelidir. Bradikardi, şok, koma, nöbet, kalıcı metabolik asidoz, anüri kötü prognoz göstergesidir. Metanol zehirlenmesi olan hastalarda bu durumlardan herhangi biri gelişirse mortalite riskinin yüksek olabileceği unutulmamalıdır (17).

Tablo 1. Metanol zehirlenmesinin klinik evreleri (31)

Klinik Evreler	Belirti ve Bulgular
Evre 1 (Alımın ilk saatleri)	Sarhoşluk Gastrointestinal sistem irritasyon bulguları Artmış osmolar açık
Evre 2 (Latent dönem; 6-30 saat)	Bulgu görülmeyebilir
Evre 3	Görme bozukluğu veya körlük Artmış anyon açıklı metabolik asidoz Karın ağrısı, kusma, pankreatit Bilinç bozuk, nöbet, koma, SSS depresyonu Böbrek yetmezliği Miyokardiyal enfeksiyon Serebral kanama

2.5.1. Oküler sistem

Metanolün toksik metaboliti olan formik asit sitokrom oksidaz üzerinden oksidatif fosforilasyonu olumsuz etkiler (32). Oküler sistem, bu durumdan diğer dokulara göre daha fazla etkilenir. Retinal pigmentli epitel hücreleri ve optik sinir hücreleri özellikle oldukça duyarlı görünümündedir (33). Bu etkilenim sonrası bulanık görme, puslu görme, kar alanı görüşü veya tam körlük hastalarda gelişebilir. Görme alanı defektleri çoğunlukla asimetriktir (34). Oküler hasarın metabolik asidoz ile kolere olduğu görülmüştür. Metanol zehirlenmesinin oftalmik tanısal göstergeleri optik diskte hiperemi, optik disk ödemi, disk solgunluğu ve afferent papiller defektidir (35). Bu patolojilerin değerlendirilmesinde görme alanı testi, optik koherens tomografi (OCT), elektroretinografi kullanılabilir. OCT peripapiller sinir lifi ödemi ve intraretinal sıvı birikimini göstermek için kullanılmakla beraber en iyi sonucu taburculuktan iki ay sonra verir (36).

2.5.2. Nörolojik sistem

Metanol zehirlenmesinin santral etkilenimleri beyin hasarı, bazal gangliyonların tutulumu ve subkortikal bölgelerin hasarı ile ilişkilidir (37). Metanol toksisitesinin en karakteristik radyolojik bulgusu, beyin MRG’de görülen putamen nekrozu ve kanamasıdır. Putamende görülen nekroz ve kanama, metanol metabolitlerinin doğrudan toksik etkisinden ve bazal ganglionlarda bulunan hücrelerde metabolik asidoza bağlı oluşan hasardan kaynaklanmaktadır (38). Ayrıca putamenin bu

metabolitlerden yüksek düzeyde etkilenebilmesinin nedeni ise vasküler perfüzyonun uç bölgesinde olması ve yüksek metabolit ihtiyacından kaynaklanmaktadır (37). Metanol zehirlenmesinde meydana gelen putamen nekrozu kalıcıdır. Ancak beyin hasarı olan hastalarda nörolojik bulgular ve ekstrapiramidal semptomlarda gerileme olduğunu bildiren vakalar da bildirilmiştir (38). Bazal gangliyon hasarı, hipoksi, hipotansiyon ve karbon monoksit zehirlenmesinde de ortaya çıkabilir metanol zehirlenmesine özgü bir patolojik bulgu değildir. Metanol zehirlenmesinde hipoksi ve hipotansiyon yokluğunda da gelişebilmektedir (39). Bazı hastalarda bazal gangliyon hasarına sekonder bir durum olarak parkinsonizm gelişebilir (40).

Glial fibriler asidik protein (GFAP), astroglial hücrelerde bulunan yapısal bir proteindir. Artan GFAP düzeyi merkezi sinir sistemi yaralanmalarını, astrosit poliferasyonu ve hipertrofisini göstermede önemli bir parametredir. CD34 antijeni hemopoetik kök hücrelerinin ve bunların progenitörlerinin tanımlayıcı bir özelliğidir. Merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere vasküler endotelde ve normal sinirlerin endonöriumunda bulunur. Metanol zehirlenmesi ile gelen hastalarda yapılan patolojik incelemeler sonucu artmış GFAP ve azalmış CD34 ekspresyonu tespit edilmiştir; bu da santral sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir (41).

Metanol zehirlenmesinin komplikasyonu olarak ortaya çıkan doku nekrozu ve kanama BT ve MRG ile görüntülenebilir. BT’de izlenilebilen patolojik durumlar, putamende görülen hiperdansiteler veya hipodansiteler ve etrafındaki subkortikal beyaz cevher alanlarında net sınırları olmayan ödem bölgeleridir. MRG’de ise globus pallidum, corona radiata, sentrum semiovale ve bilateral putamende hiperintens görünümüdür (37).

2.5.3. Renal sistem

Metanol zehirlenmesinde böbrekler genellikle ilk hasar gören organlar arasında yer almamaktadır. Metanol zehirlenmesine bağlı gelişen akut böbrek hasarının ilk zamanlarda intoksikasyonun terminal dönem komplikasyonu olarak düşünülse de zamanla geri dönüşümlü akut böbrek hasarı epizodlarının geliştiği gösterilmiştir. Patofizyolojileri net olarak tanımlanmasa da proksimal tübüler nekroz ile uyumludur (42).

Böbrek hasarı metanol zehirlenmelerinde hedef organ olarak görülmesi de yaygın olarak etkilenimi söz konusudur. Ancak etki mekanizması net değildir. Nefrotoksisiteyi yüksek kan metanol düzeyi ve format konsantrasyonu etkilediği gibi miyoglobinüri ve hemoliz, metanol zehirlenmelerinde akut böbrek hasarına neden olan faktörler arasında gösterilmiştir. Ana patofizyolojik mekanizmaları renal vazokonstriksiyon, mitokondriyal disfonksiyon ve doğrudan hücre toksisitesi olabilir (43).

2.5.4. Gastrointestinal sistem

Metanol oral yolla alındığında gastrointestinal sistem mukozasını direkt etkileyerek mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi semptomlara neden olur. Histopatolojik olarak yaygın hemorajik nekroz ve lamina propriada akut inflamatuvar infiltrasyonlara neden olur (44).

2.5.5. Hepatobiliyer sistem

Metanol zehirlenmesinde yüksek doz alıma bağlı olarak karaciğer hasarı görülmektedir. Karaciğer dokusunda histopatolojik olarak izlenen değişikliklerde mikroveziküler steatoz, makroveziküler steatoz, hepatosit nekrozu, intrahepatik safra stazı ve hidropik dejenerasyon izlenir (45).

2.5.6. Asit-baz bozuklukları

Artmış anyon açıklığı ile seyreden metabolik asidoz, toksik alkol zehirlenmelerinde ayırt edici bir durumdur. Bu durum alkollerin toksik metabolitlerinin asitlere metabolize edilmesi kaynaklıdır. Oluşan bu asitlerin hızlı bir eliminasyon yolu olmadığı için vücutta birikir (46). Prognozun değerlendirmesinde asit-baz dengesi önemli bir göstergedir. Metanolün enzimatik reaksiyonları sonucu ortaya çıkan formik asit derin asidozdan sorumlu tutulmaktadır. Asidoz durumu erken dönemde görülmeyip ilerleyen dönemlerde gelişebileceğinden her 2-4 saatte bir kan gazı ölçümü ile pH, sodyum bikarbonat seviyeleri takip edilmelidir (47).

2.6. Hastaların Değerlendirilmesi

Metanol toksisitesine maruz kalan kişiler asemptomatiktir veya artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve artmış osmolar açıklığın eşlik ettiği periferik organ hasarını gösteren bulgulara sahip olabilir. Metanol intoksikasyonun yönetiminde metabolik

asidoza neden olabilecek her türlü ayırıcı tanıyı içeren geniş bir tanısal yaklaşım benimsenmelidir. İntoksikasyon ön tanısı ile gelen tüm toksikoloji hastalarında EKG (elektrokardiyografi), ölçülebilen toksikolojik panel (idrarda madde analizi vb.) ve asetaminofen ve salisilat düzeyi tetkik edilmelidir. Ayrıca tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, lipaz, gebelik durumu, kan gazı parametreleri, etanol, idrar tetkiki gibi ek testler istenmelidir. Toksik alkollere maruziyet durumu olan hastalarda metabolik asidoz durumu gelişeceğinden özellikle salisilat zehirlenmelerinin ekartasyonu önemlidir. Ancak tüm metabolik asidoz nedenlerine yönelik araştırma yapılmalıdır. Etanol metanolün etkilerini engellediği için metanol intoksikasyonu şüphe edilen hastalarda etanol düzeyine bakılmalıdır (48).

Etanol konsantrasyonu, osmolariteyi hesaplamada kullanılan önemli bir parametredir. Ayrıca alkol dehidrogenaz enziminin tercih ettiği bir substrattır. Molar bazda metanole göre etanolün ADH enzimine bağlanma oranı oldukça yüksektir (etanol/metanol: 4:1). Bu nedenden ötürü toksik alkollerle birlikte alındığında koruyucu olacaktır. Esasen 100 mg/dl'ye yakın etanol konsantrasyonları toksik alkollere bağlı olduğu düşünülen metabolik asidozu engeller (49).

Metanol metabolizması sonucu oluşan formik asit mitokondride bulunan sitokrom oksidaz enzimi aktivitesini inhibe eder. Bu inhibisyonu sitokrom oksidazda bulunan ferrik hem iyonunun altıncı koordinasyonuna bağlanarak yapar. Bu şekilde mitokondride üzerinden histotoksik hipoksiye neden olur. Sitokrom oksidazın formik asit tarafından inhibisyonu, pH değeri azaldıkça artar. Bu da pH düştükçe sitokrom oksidaz inhibisyonunun şiddetlendiğini ve hücrel hasar hızının arttığını gösterir (17).

Metanole bağlı zehirlenmelerde çeşitli nedenlerden dolayı yüksek serum laktat düzeyleri izlenebilir. Oksidatif fosforilasyonun inhibitörü olarak görev alan format, anaerobik metabolizmaya ve bunun sonucunda laktat seviyesinin yükselmesine neden olur. Aynı zamanda ciddi zehirlenme durumlarında hipotansiyon ve organ yetmezliği durumları da laktat konsantrasyonlarında artışa neden olur. Bir diğer neden ise, bu hastalardaki beslenme bozukluğunun varlığıdır. Bu durum da laktat seviyesindeki artışa katkıda bulunur (50).

Ayrıca metanole bağlı zehirlenmeli hastalarda karın ağrısı eşlik ediyorsa hepatit ve pankreatit ön tanısı düşünülerek serum lipaz düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir (51).

Metanolün de içinde bulunduğu toksik alkoller her sağlık kuruluşunda bulunmayan gaz kromatografisi ile ölçülür. Düzeyi miligram/desilitre olarak ölçülür. Klasik emilimden sonra hızlıca zirve yapar. Metanol intoksikasyonunda toksisiteden asıl sorumlu olan, metanolün metabolitleri olduğu için alımın üzerinden süre geçen zehirlenmelerde, artık metabolize olduğundan, ölçülebilen toksik alkol düzeyi toksisite seviyesini yansıtmayacağı için alkolün alım zamanı da önemli bir unsurdur. Toksik alkol düzey ölçümü her sağlık kuruluşunda yapılamayacağı için düzey ölçümü yapılan kurumlara numune gönderimi zaman kaybına neden olacaktır. Metanol zehirlenmesinde erken tanı önemlidir. Bundan dolayı toksisite bulguları beklenen hastanın tanısına yönelik metodolojik bir yaklaşım izlenmelidir (52).

Metanol zehirlenmesinde artmış anyon açıklı metabolik asidoz ayırt edici bir özelliktir. Bazı durumlarda bu veri tek ipucu olabilir. Ancak asidoz gelişimi, 12 ile 24 saat gecikebileceği için normal bir anyon açığı metanol zehirlenmesini dışlamaz. Bu nedenle metabolik asidoz gelişimini izlemek için hastalara 2 ile 4 saat aralıklarla kan gazı örneği alınarak pH ve sodyum bikarbonat izlemi yapılması önerilmektedir. Metanol zehirlenmesinin bir diğer laboratuvar bulgusu da artmış osmolar açıklıktır. Artmış osmolar açıklık, metanol zehirlenmesi için spesifik bir belirteç değildir. Etilen glikol, izopropanol, etanol, mannitol, propilen glikol ve etil eter gibi osmotik olarak aktif maddeler de anyon açığını arttırmaktadır. Osmolar olarak aktif maddeler, osmolar açıklık hesaplanırken formüle dahil edilmelidir (53). Osmolar açıklık ölçümü için aşağıdaki denklem kullanılır:

$$\text{Serum Osmolalitesi} = [2(\text{Na}) + \text{BUN}/1.6 + \text{Glikoz}/18 + \text{Etanol}/4.6]$$

Serum osmolaritesi ölçümü, düşük maliyetli olduğundan ve yaygın olarak kullanılabildiğinden metanol zehirlenmesini erken aşamada tespit etmede önemli bir belirteçtir (54). Ancak serum osmolaritesi, metanol alımını tamamen dışlayacak ölçüde hassas bir gösterge değildir (55). Sağlıklı insanlarda normal osmolar açıklık -14 ile +10 arası değerlerde izlenir. Bu değerler laboratuvarlar arasında değişkenlik

gösterebilir. Genel olarak osmolar açığın 50 Osmol/L den fazla olması ciddi toksikasyonu göstermektedir (56).

Metanol zehirlenmelerinde sinüs taşikardisi, sağ dal bloğu, uzamış QT mesafesi ve nonspesifik T dalga değişiklikleri gibi çeşitli değişikliklerde bildirilmiştir. Bu değişiklik klinik korelasyon göstermez (57).

2.7. Tanı Testleri

2.7.1. Metanol ve metabolitlerin ölçümü

Metanol intoksikasyonuna maruziyetten sonra hızlı başvurularda eğer sağlık kurumu ölçülebiliyorsa serum metanol ve format konsantrasyonlarının ölçümü ideal testtir. Bu maddelerin ölçümlerinde metanol için en yaygın olarak kullanılan gaz kromatografisi veya format ve metanol için kullanılan enzimatik deneylerdir. Bunların yerine daha ulaşılabilir testlere ihtiyaç vardır (58). Finlandiya'daki bir grup bilim insanı Fourier transform kızılötesi (FT-IR) analizatörü kullanarak nefes ölçere benzer taşınılabilir solunumsal bir test için çalışmalar yapmaktadır (59). Format tespiti için daha yeni bir kuru çubuk (dipstick) testi metanol zehirlenmelerinin hızlı tespiti için umut vadetmektedir (60). Metanol alımı ile gelen hastaların ilk laboratuvar testlerinde, mümkünse etanol ve metanol düzeyleri ile birlikte serum elektrolitleri (Na, K), BUN, kreatinin, ve plazma osmolaritesi, kan gazı (pH, HCO_3 ve laktat değerleri) istenmelidir (45).

2.7.2. Osmolar açıklık ve anyon açıklığı

Anyon açıklı asidoz ile gelen hastalarda ayırıcı tanılardan biri de metanol zehirlenmesidir. Ancak tedaviye başlamadan önce ketoasidoz ve laktik asidoz gibi metabolik asidozun diğer nedenleri dışlanmalıdır (61). Metanol zehirlenmesinde asidoz geç dönemde gelişebilir. Metanol zehirlenmelerinde artmış osmolar anyon açıklığının özgülülüğü ve duyarlılığı düşüktür. Metanol metabolizması sonucunda oluşan organik asitler anyon açığını arttırırken, osmolar açıklık da azalır. Bu nedenden ötürü erken başvurusu olan hastalarda yüksek osmolar açıklık ve normal anyon açıklığı olabilir. Geç dönemde bunun tam tersi gelişir (45). Anyon açıklık hesaplanması için aşağıdaki denklem kullanılır:

$$\text{Anyon açıklık} = [\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$$

Anyon açığı ve osmolar açığın alım zamanı içinde karşılıklı ilişkisi durumu daha karışık hale getirir. Bunun nedeni ise alım sonrası kanda bulunan alkol oranı, osmolar açığı yükseltir. Ancak mevcut alkoller daha organik asitlere metabolize olmadığı için anyon açığı bu durumdan etkilenmemiştir. Alkoller metabolize oldukça osmolar açık düşerken anyon açığı artacaktır (62).

2.8. Ayırıcı Tanı

Metanol zehirlenmesinin ayırıcı tanısında metabolik asidoza neden olan diğer nedenler akla gelmelidir. Bunlar salisilat, demir, asetaminofen, karbon monoksit, alkolik ketoasidoz, siyanür, etilen glikol, tolüen gibi maddelerdir. Toksik olmayan nedenler arasında ise sepsis, üremi ve diyabetik ketoasidoz vardır (52).

Tablo 2. Metanol zehirlenmesinin ayırıcı tanıları

Anyon Açıklıklı Metabolik Asidoz Nedenleri	Anyon Açığı Olmayan Metabolik Asidoz Nedenleri
Yüksek osmolar açıklık nedenleri	Dietil eter
Etilen glikol alımı	Etanol
Propilen glikol infüzyonu	İzopropanol
Daha küçük osmolar açıklık nedenleri	Mannitol, sorbitol
Ketoasidoz	Psödohiponatremi (şiddetli hiperlipidemi veya hiper proteinemi)
Laktik asidoz	
Paraldehit alımı veya enjeksiyonu	
Rutin hemodiyaliz programında olmayan kronik böbrek hastalığı	

2.9. Tedavi – Yönetim

2.9.1. Yönetim

Metanol zehirlenmesi şüphesiyle gelen hastaların tedavi planlanmasında hızlı karar vermek önemlidir. Hasta metanol içeren bir maddeye maruz kaldıysa bu maddenin miktarını değerlendirmek, eğer ölçülebiliyorsa serum metanol konsantrasyonunu ölçmek gereklidir. Metanol zehirlenmelerinde metanol, bazen etanolle birlikte oral yolla alınabilir. Bu durum sonrası hastane başvurusu hızlı gerçekleştiyse metanolün metabolik etkilerinin inhibe olması muhtemeldir. Böylelikle laboratuvar bozukluğu olarak gördüğümüz metabolik asidoz tablosu gelişmeyebilir. Bu durum da serum etanol düzeyine bakılmalı ve metabolik asidoz durumu değerlendirilmelidir. Metanolün tek başına maruziyetinde de etanolle birlikte alımlarında da

ölçülebiliyorsa serum metanol ve etanol düzeyi, osmolar açıklık hızlıca hesaplanmalı ve tedaviye geç kalınmadan başlanılmalıdır (17).

Metanol zehirlenmesi ile gelen hastaların yönetiminde öncelikle hastanın solunum, dolaşım gibi hayatı tehdit eden durumların düzeltilmesine yönelik acil değerlendirmesi yapılmalıdır. Sonrasında metanol zehirlenmelerindeki ana etken olan metanolün toksik asitlerine bağlı olan asidoz durumu ele alınmalıdır. Toksisite sonrası ortaya çıkan asidoz durumu uç organ hasarına neden olduğu için asidozun düzeltilmesi önemlidir ve öncelikle sodyum bikarbonat verilir. Eğer asidoz durumu ciddi ve organ hasarı geliştirse hemodiyaliz düşünülür. Metanolün daha fazla metabolize olmasını engellemek için hastaya antidot olarak etanol veya fomepizol verilir. Bu hastalar aynı zamanda sıklıkla etanol bağımlı olan kişilerdir. Bu nedenle multivitamin desteği de verilmesi önemlidir. Metanol toksisitesine maruz kalan hastalarda nadir de olsa nöbet durumu gelişebilir. Nöbet gelişmesi durumunda hastanın tedavisine benzodiazepinler eklenebilir (17).

2.9.2. Tedavi

2.9.2.1. Gastrointestinal dekontaminasyon

Metanol hızlı bir şekilde absorbe olduğu için gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olan gastrik lavaj ve aktif kömür rutin önerilmemektedir (45).

2.9.2.2. Sodyum bikarbonat tedavisi

Sodyum bikarbonat, birçok toksik ajan için antidot olarak kullanılsa da metanol zehirlenmesine özgü bir antidot değildir; metanol zehirlenmesinin komplikasyonu olan metabolik asidozun tedavisinde etkili bir ajandır (63). Metanol zehirlenmelerinde asidoz durumu sağ kalım üzerine etkilidir ve hızlıca düzeltilmesi gerekmektedir. Sodyum bikarbonat tedavisi, Henderson-Hasselbalch denklemine göre dengeyi daha az toksik forma kaydırır (45). Tedavide temel olarak iki önemli rolü mevcuttur: İlk olarak acil dönemde geçici bir önlem sunmakta ve yaşamı tehdit eden asidemi gelişmesini geciktirmektedir (64). İkinci rolü ise toksik metabolitlerin eliminasyonunu olumlu yönde etkilemesidir (65).

Metanol zehirlenmelerinde iyonize formik asit oranı sodyum bikarbonat uygulaması ile artırılır. Böylece formik asit kan kompartmanlarına hapsedilir (29). Doku penetrasyonu azalır ve idrarla itirahını artırır (66).

Sodyum bikarbonat tedavisinin nasıl verileceğine dair net bir kanıt olmasa da pH değeri 7,3 altında olan hastalara intravenöz (i.v.) bolus 1-2 mEq/kg başlangıç tedavisi önerilir. Bu tedavide amaç pH değerini 7,35'in üstünde tutmaktır (17).

2.9.2.3. Etanol

Etanol oral veya intravenöz yolla verilebilir. Oral yolla %20 ile 30, intravenöz yolla %5 ile %10'luk konsantrasyonlar daha iyi tolere edilir. İntravenöz uygulama sayesinde gastrointestinal etkileşimden ve yan etkilerden kaçınılabilir. Bilinci kapalı, oryantasyonu kısıtlı hastalarda intravenöz etanol kullanımı daha güvenlidir (67).

Etanolün alkol dehidrogenaza afinitesi metanole göre 10 kat daha fazladır. Bundan dolayı etanol metanolden daha etkin şekilde alkol dehidrogenaz enzimine tutunur ve metanol ile etkileşime girmesini engeller. Böylece metanolün toksik metaboliti olan formata metabolizması inhibe etmiş olur (17). Etanol tedavisi için hedef terapötik aralık 100 mg/dl (22 mmol/L) olarak önerilir (68). Etanol doz ayarlaması zor ve karmaşıktır. Etanol intravenöz ve oral yolla verilebilir. İntravenöz etanol formu genellikle %10'luk etanol içeren solüsyonlardır. İntravenöz etanol yükleme dozu hedef plazma konsantrasyonunun ($C=100$ mg/dl), hastanın ağırlığının ve etanol dağılım hacmi ($V=0,6$ L/kg) kullanılarak hesaplanır. %10 intravenöz etanol 30-60 dakika boyunca 8 ml/kg'lık bir yükleme ardından 1-2 ml/kg'lık idame dozu ile uygulanır. Eğer hasta hemodiyalize girecek ise doz iki katına çıkarılır. Oral yolla etanol verilmesi planlanan hastalarda ampirik olarak, %50 oral etanol 2 ml/kg'lık yükleme dozu ardından saatte 0,2-0,4 ml/kg'lık idame dozu şeklinde uygulanabilir. Bu hastalar için de hemodiyaliz uygulanacaksa tedavi iki katına çıkarılmalıdır (52). Alkol dehidrogenaz inhibisyonunda etanol uygulaması bazı sağlık kurumlarında tek seçenek olabilir. Etanol uygulamasının da yan etkileri mevcuttur. Hastalarda hipotansiyon, kızarıklık, solunum depresyonu, hipoglisemi, gastrit, pankreatit, sarhoşluk durumuna neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı intravenöz etanol uygulamaları yoğun bakım şartları altında yapılmalıdır (45).

2.9.2.4. Fomepizol

İnsan karaciğeri kullanılarak yapılan çalışmalar, fomepizolün alkol dehidrogenaz üzerindeki inhibitör etkisini göstermektedir (69). Metanolü metabolizması insanlara en çok benzeyen hayvan türü olan maymunlarda yapılan çalışmalarda fomepizolün format birikimini önlemedeki inhibitör etkisini göstermektedir (70). Bugüne kadar ki ABD’de yapılmış en büyük iki fomepizol ile tedavi edilmiş vaka serisinde, i.v. fomepizol uygulamasını takiben, tüm hastalarda format konsantrasyonları düşmüş ve arteriyel pH artmıştır. Fomepizol uygulandıktan sonra metanolün eliminasyonu insanlarda birinci dereceden olmuştur ve metanolün yarı ömrü yaklaşık 54 saat olup bu süre 22 ile 87 saat arasında değişmektedir (71).

Fomepizol, ADH reseptörlerine toksik alkollere göre 1000 kat daha fazla yüksek afinite ile bağlanır ve etki süresi daha uzundur. Bu sayede metanol gibi toksik bir alkolün toksik metabolitlerinin birikmesini engeller (68). Fomepizol kullanımı, etanole göre daha basit bir protokoldür. Fomepizol, 30 dakika içinde i.v. 15 mg/kg’lık bir dozda uygulanır. Metanol seviyesi 30 mg/dl’nin altına inene kadar her 12 saatte bir 10 mg/kg ile devam edilir. Fomepizol, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edileceğinden 48 saat sonra doz arttırılmalıdır. Eğer hasta hemodiyalize girecekse de fomepizol dozu arttırılmalıdır. Fomepizol, hemodiyaliz sırasında yükleme dozundan sonra 1-1,5 mg/kg/sa dozda intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir (72). Fomepizol tedavisi etanolde olduğu gibi hastada sarhoşluğa neden olmadığı için yoğun bakım takibine gerek yoktur. Fomepizol infüzyonu sonrası hastalarda bradikardi ve hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenden dolayı hastalara fomepizol uygulanırken vital bulguların yakın takibi gerekmektedir (45).

Tablo 3. Etanol ve fomepizolün karşılaştırması (68)

	Etanol	Fomepizol
Kullanılabilirlik	İyi	Sınırlı (Gelişmekte olan ülkelerde)
Maliyet	Düşük	Yüksek
Serum konsantrasyon takibi	Gerekli	Gerekli değil
Santral sinir sistemi etkileri	Evet	Hayır
Hemodiyaliz ihtiyacı	Evet	Önlenebilir / ertelenebilir
Yoğun bakım takibi	Evet	Önlenebilir
Pratik kullanım	Zor	Daha kolay

2.9.2.5. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hem ana alkollerin hem de metabolizması sonucu oluşan toksik metabolitlerinin vücuttan hızlı atılımı için en iyi yöntemlerden biridir. Ciddi zehirlenme tablosundaki hastaların tedavisinde önemli bir yeri vardır (73). Sorumlu hekim, toksik alkol alımı şüphesi olan hasta için ilaç serum düzeyi beklememelidir. Hastada uç organ hasarı varsa veya metabolik asidoz durumu ciddi ise, nefrolog ile görüşülerek acil hemodiyaliz planlanmalıdır (2).

Hemodiyalizle metanol ve toksik metaboliti olan format kandan hızla temizlenebilir. Aralıklı hemodiyaliz protokolüyle (400 ml/dk kan akışı ve 800 ml/dk diyaliz akımı ile 4 saat) 200 ml/dk metanol klirensi elde edilebilir, format klirensi ise yaklaşık 223 ml/dk'dır. 2002'de Amerikan Klinik Toksikoloji Uygulama Akademisi (American Academy of Clinical Toxicology Pratices) metanol zehirlenmesi tedavisinde hemodiyaliz uygulaması için kriterler yayınlamıştır. Endikasyonlar içinde kan pH değeri 7,25'in altında olan metabolik asidoz, destek tedaviye rağmen kötüleşen yaşamsal belirtiler ve serum metanol düzeyinin 50 mg/dl üzerinde olması yer almaktadır. 2015 yılında ise Zehirlenmede Ekstrakorporeal Tedavi Çalışma Grubu (Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup) yeni kriterler yayınlamıştır. Farklılıklar arasında özellikle pH değeri <7,25 iken 7,15 ve altı olarak güncellenmesi ve hemodiyalize alınma kriterleri içinde olan serum metanol konsantrasyonları ise koşullara bağlı olarak yeniden sınıflandırılması yer almaktadır. Fomepizol tedavisi altında serum metanol düzeyi 70 mg/dl'den yüksek ise, etanol tedavisi altında 60 mg/dl üstündeyse ve herhangi bir inhibitör tedavi yokluğunda serum metanol düzeyi 50 mg/dl üstünde ise hemodiyaliz önerilmektedir. Her iki komisyonda önerisi, sürekli renal replasman diyalizi yerine aralıklı hemodiyalizdir (3). Asidemisi olmayan metanol intoksikasyonu olan hastalar içinde antidotal tedavi süresini kısaltmak ve ana alkolün kan düzeyini düşürmek için hemodiyaliz önerilir (74).

Tablo 4. Metanol zehirlenmesinde hemodiyaliz endikasyonları (45)

Kalıcı metabolik asidoz: pH<7,25; anyon açığı>30 mEq/L
Uç organ hasarı belirtileri: SSS etkileri, görsel patolojiler, böbrek hasarı
Konservatif tedaviye rağmen kötüleşen yaşamsal belirtiler
Elektrolit bozukluğu
Metanol serum düzeyi> 50 mg/dl

Ekstrakorporeal tedavi metanol zehirlenmesi ile gelen hastaların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Şiddetli zehirlenmeler olmadığı durumda ekstrakorporeal tedavi kullanım kararı, ekstrakorporeal tedavinin maliyeti ve komplikasyonları ile fomepizol veya etanolün durumları ile kıyaslanarak belirlenir (75). Metanol zehirlenmesi olan hastalarda ekstrakorporeal tedavisi endikasyonları Tablo 5'te özetlenmiştir:

Tablo 5. Metanol zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedavisi endikasyonları ve öneriler (75)

Endikasyonlar
1.Şiddetli metanol zehirlenmesi: Koma Nöbetler Yeni gelişen görme bozukluğu Metabolik asidoz * kan pH değeri $\leq 7,15$ * yeterli destekleyici önlemlere ve antidotlara rağmen inatçı metabolik asidoz
2.Serum metanol konsantrasyonu Fomepizol tedavisi almaktayken >70 mg/dl Etanol tedavisi almaktayken >60 mg/dl Bir ADH antagonistinin yokluğunda >50 mg/dl Metanol konsantrasyonunun ölçülemediği durumlarda osmolar açıklık bilgi vericidir
3.Bozulmuş böbrek fonksiyonu durumunda
Öneriler
1.Metanol zehirlenmesinde aralıklı hemodiyaliz tercih edilen yöntemdir. Aralıklı hemodiyalizin mümkün olmadığı durumlarda sürekli yöntemler kabul edilebilir alternatiftir
2.Alkol dehidrojenaz inhibitörleri ve folik asit tedavilerine hemodiyaliz sırasında devam edilmelidir
3.Metanol düzeyi <20 mg/dl düzeyine düştüğünde ve klinik iyileşme hali görüldüğünde ekstrakorporeal tedavi sonlandırılabilir

Ekstrakorporeal tedavinin süresi, ekstrakorporeal tedavinin tipine ve metanol maruziyetine bağlıdır. Şiddetli zehirlenme olmadığında ve serum metanol düzeyi yüksek ölçüldüyse ve tedavi için yeterli miktarda ADH blokajı yapacak ajan var ise ekstrakorporeal tedavi için acele edilmemelidir. Ekstrakorporeal tedavi sırasında sistemik antikoagülanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bu durum intraserebral kanama riskini arttırabilir (75).

Venovenöz hemofiltrasyon gibi sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) bazı toksik alkol zehirlenmelerinde kullanılabilir. Hemodiyaliz ksenobiyotiklerin vücuttan temizlenmesinde CRRT'ye göre daha etkili olduğundan mevcut tedaviler içinde ulaşılabilir konumda ise tercih edilmesi gereken yöntemdir (75).

2.9.2.6. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler metanol zehirlenmeleri sonrası oluşan retina hasarı için faydalıdır. Ancak mekanizması net değildir. Kontrol grubu olmayan bir çalışmada metanol zehirlenmesi olan 15 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda 13 tanesine 3 gün boyunca bir gram metilprednizolon verilmiştir. Tedavi sonrasında 12 hastada görme bozukluklarında iyileşme olurken bir hastada değişiklik izlenmediği görülmüştür. Metanol zehirlenmesinde kortikosteroid kullanımı rutin değildir. Ancak görme bozukluğu olan hastalarda olumlu sonuçlar verdiği literatür çalışmalarında görülmüştür. Metilprednizolon 500 mg her 12 saatte bir 5 güne kadar, ardından 2 haftaya kadar metilprednizolon 1 mg/kg başlanması önerilmektedir (45).

2.9.2.7. Eritropoietin

Hayvan çalışmaları ve in-vitro çalışmalarda eritropoietinin hipoksik hasara karşı nöroprotektif faydası gösterilmiştir (3 gün 10.000 U 12 saat i.v infüzyon) (76). Önerilen mekanizmalar antiapoptotik, antioksidan, nöroprotektif, antiinflamatuvar etkileri ve yararlı dokuya kan akımını iyileştirmeyi amaçlar (45). Eritropoietin tedavisi metanol zehirlenmesi sonrası başlanılan kortikosteroid tedavisi ile birleştirilmesi sonucu metanolün sebep olduğu optik nöropati için etkili bir tedavi olduğu görülmüştür (76).

2.9.2.8. Abacavir

Bir antiretroviral ilaç olan Abacavir, metanol metabolizmasında etkin rol alan ADH için bir substrattır ve metanol mekanizmasını geciktirir. Abacavir, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve edinilmiş immün yetmezlik sendromunun (AIDS) tedavisinde kullanılır. Abacavir tedavisi almakta olan bir hastanın metanol alımı sonrası, metanol zehirlenmesinde görülmesi beklenen bulgu ve semptomlarının gelişmediğini bildiren bir vaka sunumu vardır. Ancak rutin olarak metanol zehirlenmesinde kullanılmamaktadır ve dozu için net bilgiler mevcut değildir.

Destekleyici alışmalar olması gerekmektedir (77). Fomepizolün olmadığı sağlık kurumlarında alternatif tedavi ajanı olarak kullanılabilir (45).

2.9.2.9. Histamin H2 blokerleri

Histamin H2 blokerleri olarak kullanılan ajanlar gastrik ADH ve hepatik ADH enzimlerinin inhibitörleridir. Bu sayede metanol metaboliti olan format konsantrasyonları ve kan pH'ı üzerinde etkisi vardır. Retinal patolojide iyileşme üzerine etkilidir (78).

2.9.2.10. Kofaktör tedavisi

Metanolden üretilen format tetrahidrofolat varlığında 10-formil tetrahidrofolata metabolize olur. 10-formil tetrahidrofolat, 10-formiltetrahidrofolat dehidrogenaz tarafından karbondioksit üretmek ve yeniden tetrahidrofolat oluşturmak için kullanılabilir (17). Daha yüksek folat aktivitesi birçok durumda daha hızlı bir format eliminasyon yarı ömrü ile ilişkilendirilebilir. Deneysel olarak folat eksikliği oluşturulan maymunlarda daha düşük metanol konsantrasyonlarında metanol toksisitesi gelişmektedir (79). Benzer şekilde maymunlara folik asit verilmesi format metabolizmasını hızlandırmaktadır. Folik asit veya lökoverin ile tedavi metanol eliminasyon hızını etkilemeden hem format konsantrasyonlarını hem de eşlik eden metabolik asidozu azalttığı gösterilmiştir (80). Metanol uygulamasından önce veya metanol uygulaması ile eş zamanlı olarak tekrarlanan lökoverin enjeksiyonları, maymunlarda format konsantrasyonlarında düşüş sağlamıştır ve bu maymunlarda metabolik asidoz görülmemiştir (81). Lökoverin, metanol uygulamasından 10 saat kadar sonra verildiğinde maymunlarda format metabolizmasını hızlandırmada etkili olmaya devam etmiştir (82).

Alkol dehidrogenaz ile tedaviye başlanılan bütün metanol alkol intoksikasyonları hastalarında ek tedavi olarak kofaktör tedavisi başlanılmalıdır. Kofaktör tedavisi uygulaması olarak hastalara altı saate bir lökoverin 50 mg intravenöz veya 50 mg intravenöz folik asit verilir (83). Ayrıca tedaviye B12 vitamini 100 mg ve B6 vitamini başlanması önerilir. Bir aya kadar günlük 100 mg kullanılmalıdır (45).

2.9.2.11. Preterminal bakım

Metanol zehirlenmesi ile şiddetli asidemisi ve komatöz olan ciddi zehirlenme kliniği olan hastalar yoğun tedavilere rağmen mortalite riski yüksek seyredebilir (84). Mortalite riski yüksek olan hastalarda yoğun bakımda takibi devam ederken hastane organ nakil ekibi bilgilendirilmelidir ve nakil için planlama yapılmalıdır (85).

2.10. Prognoz

Metanol zehirlenmesinde bazı klinik belirteçler hasta prognozunu göstermektedir. Koma varlığı, metabolik asidoz derecesi, hiperventilasyon gibi durumlar kötü prognostik belirteçlerdir. Kan gazı parametreleri, hastanın prognozu hakkında fikir verir. Ek olarak hiperglisemide prognostik belirteçler arasında yer alır. Ancak metanolün kendi serum düzeyinin prognoz açısından önemi yoktur (86). Hastalara çoğunlukla hızlı tanı koyulup hızlı tedavi başlanıldığında iyileşme daha olasıdır. Retinal toksite ve bazal gangliyon toksisitesi gibi durumlarda kalıcı hasarlar oluşabilir. Hastalara geç tanı konulması mortalite ve morbiditeyi artırır (86).

2.11. Gebelerde Metanol Zehirlenmesi

Metanol zehirlenmeli gebe vakalarının literatürde oldukça azdır. Metanol, plasentayı geçmektedir ve fetal mortalite ile sonuçlanabilir. Metanolün toksik metaboliti olan formik asit, plasentaya geçişi metanol kadar iyi değildir. Fetüs geliştikçe karaciğer metabolik kapasitesi de artmaktadır. 10 ile 16 haftalık fetüs, ADH aktivitesi yetişkinlere göre %10'u kadardır. Bu aktivite, fetüs gelişimi ile doğru orantılı olacak şekilde artacaktır. Bu nedenle gelişiminin erken haftasında metanole maruziyeti olan fetüsler ileri haftalardaki maruziyete göre nispeten daha korunmuş durumdadırlar (87).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun izni alınarak yapılmıştır (OMÜ KAEK NO: 2022/546, Tarih: 06/12/2022). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'ne 1 Ocak 2010 ile 15 Kasım 2022 tarihleri arasında metanol zehirlenmesi nedeniyle başvuran ya da başka bir sağlık merkezinden bize sevk edilen 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Hastanemizde serum metanol (metil alkol) düzeyi teknik yetersizlikler nedeniyle ölçülememektedir. Bu nedenle aşağıda belirtilen öncüllerden ilk üç maddenin hepsini veya dördüncü maddeyi karşılayan hastalar metanol zehirlenmesi olarak değerlendirilmiştir:

- 1- Şüpheli alkol alımı durumu: Bandrolsüz alkol kullanımı, ev yapımı alkol kullanımı, kolonya kullanımı ve ispiroto kullanımı
- 2- Metanol zehirlenmesiyle uyumlu belirtileri olan hastalar: Bulantı, kusma, nefes darlığı, görme kaybı, görmede azalma, görme keskinliğinde azalma, buzlu/karlı görme, bilinç değişikliği ve senkop
- 3- Laboratuvar bulgusu: Etanol düzeyi negatif, öyküde alkollü madde tüketen ve yüksek anyon gapli metabolik asidozu olan hastalar

veya

- 4- Şahitli olarak bilinen metil alkol içeren sıvılardan aldığı belli olan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi acil servise başvurmuş
- 2- 18 yaş ve üzeri
- 3- Metanol zehirlenmesi ön tanısı olan

3.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 1- Kanıtlanmış sadece etil alkol alma
- 2- 18 yaş altında olma

3.4. Çalışma Veri Toplama Bilgileri ve Veri Değerlendirmeleri

Hasta verileri, hastane otomasyon sistemi ve/veya hastane arşivi kullanılarak fiziksel ve dijital hasta dosyaları geriye dönük şekilde taranarak toplanmıştır.

Demografik veriler (cinsiyet, yaş), komorbid hastalıklar, başvuru şikayetleri, metanolü ne tür içeceklerle aldığı (kolonya, yapma alkol, ispirto), vital bulgular (sistolik-diastolik tansiyon, nabız), GKS (Glaskow Koma Skalası) skoru, laboratuvar parametreleri (sodyum, potasyum, klor kan üre azotu, glukoz, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz düzeyi [AST], alanin aminotransferaz düzeyi [ALT], International Normalized Ratio [INR], kan gazı [pH, sodyum bikarbonat, laktat, baz eksisi, parsiyel karbondioksit]), serum osmolaritesi, anyon gap (anyon açıklık) düzeyi, etkilenen uç organ durumu (görme kusuru, böbrek etkilenimi ve santral sinir sistemi etkilenimi varlığı), metanol zehirlenmesinde uygulanan tedaviler (etanol, steroid, bikarbonat verilmesi ve hemodiyaliz uygulanması), hastane sonlanım durumu (taburculuk, yatış veya ölüm), hastanede kalış süresi, kısa dönem ölüm oranı (30 günlük mortalite), ve santral görüntüleme durumu (beyin BT ve MRG) çalışma formuna kaydedildi.

Bağımsız bir oftalmolog tarafından değerlendirilen görme keskinliği, görme alanı, göz dibi muayenesinde etkilenimi olan ve görüntülemede optik sinir hasarı tespit edilen hastalarda “görme kusuru var” olarak kabul edilmiştir.

Metanol alımı sonrası serum bazal kreatinin seviyesine göre artış tespit edilen hastalarda ve bağımsız bir nefrolog tarafından değerlendirilen akut böbrek hasarı, metanol zehirlenmesine bağlı olduğu kararı verilen hastalarda “böbrek etkilenimi var” olarak kabul edilmiştir.

Beyin BT ve MRG tetkiklerinde akut patoloji saptanan (bazal gangliyon hasarı, beyin ödemi, iskemik değişiklikler) ve bağımsız bir radyolog ve nörolog tarafından değerlendirilmesi sonrası metanol zehirlenmesine bağlı santral sinir sistemi patolojisi düşünülen hastalar “santral sinir sistemi etkilenimi olan” gruba dahil edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda elde edilen veriler kodlandıktan sonra IBM SPSS® (Version 22.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu 30 hastadan daha az olan örneklerde Shapiro-Wilk test ile, 30 hastadan daha fazla örneklem gruplarında Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Veriler ifade edilirken sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar, ortalama $\pm$ standart sapma ile; uymayanlar, ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri kullanılmıştır. Mortalite ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelenirken “Receiver Operating Characteristic” (ROC) analizi kullanılmıştır ve eğri altında kalan alan (Area Under the Curve=AUC) değerleri birlikte 95% güven aralığında sonuçlar verilmiştir. Tüm testler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne 1 Ocak 2010 ve 15 Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran metanol zehirlenmeli 18 yaş ve üzeri 64 hastada yürütülmüştür.

Hastaların yaş ortalaması $47,7 \pm 12,0$ yıl idi. Hastaların 59'u (%92,2) erkekti. Hastaların 33'ünde (%51,6) komorbid hastalık vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 35'i yapma alkol (%40,6), 26'sı kolonya (%54,7) ve 3 tanesi ise ispirto (%4,7) içme sonucu zehirlenmişlerdir. Çalışmamızda yer alan hastaların karakteristik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların karakteristik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	59	92,2
Kadın	5	7,8
Komorbidite*		
Var	33	51,6
Yok	31	48,4

*Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kronik Alkol Alımı, Kroner Arter Hastalığı, Karaciğer Sirozu, Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların 30 gün sonundaki durumları değerlendirildiğinde 19 hastanın (%29,7) öldüğü tespit edilmiştir. 35 hastanın (%54,6) yoğun bakıma, 6'sının (%9,4) acil servise yatırılarak tedavi edildiği ve 4 hastanın ayaktan tedavi olarak gözlem sonrası taburcu edildiği belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Klinik sonuçlarına göre hasta gruplarının dağılımı

Hasta Grupları	n	%
Yoğun Bakıma Yatan	35	54,6
Ölen (30-gün içerisinde)	19	29,7
Servise Yatan	6	9,4
Ayaktan Tedavi Gören	4	6,3

Hastaların GKS skoru ortalaması $10,66 \pm 4,64$ puan olarak saptandı. Ölen hasta grubunun GKS skoru ortalaması $5,53 \pm 2,97$ puan; yaşayan hasta grubunun GKS skoru ortalaması $12,82 \pm 3,33$ puan olarak bulundu. Yaşayan ve ölen hasta gruplarının GKS skorları incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvuruındaki sistolik kan basıncı (SKB) ortalama değeri 116 ± 22 mmHg iken ölen hasta grubunun ilk başvuruındaki SKB ortalama değeri 103 ± 27 mmHg idi. Yaşayan hasta grubunun ilk başvuruındaki ortalama SKB değeri 121 ± 17 mmHg olarak tespit edildi. Yaşayan ve ölen hasta grupları ilk başvuruındaki SKB bakımından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$). Tüm hastaların ilk başvuruındaki diyastolik kan basıncı (DKB) ortalama değeri 70 ± 13 mmHg iken ölen hasta grubunun ilk başvuruındaki DKB ortalama değeri 61 ± 18 mmHg idi. Yaşayan hasta grubunun ilk başvuruındaki DKB ortalama değeri 73 ± 9 mmHg bulundu. İki grup arasında da ilk başvuruındaki DKB ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,003$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvuruındaki nabız ortalama değeri 88 ± 15 atım/dk iken ölen hasta grubunda ortalama nabız değeri 87 ± 18 atım/dk idi. Yaşayan hasta grubu ortalama nabız değeri 89 ± 13 atım/dk saptandı. Ölen ve yaşayan hasta grupları ilk başvuruındaki nabız ortalama değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,274$).

Metanol zehirlenmesi olan hastalar başvuru yakınması bakımından incelendiğinde en sık görme bozukluğu (%39,1) ile başvurduğu ve bunu bilinç bulanıklığı (%31,3), kusma (%20,3), senkop (%9,4) şikayetlerinin izlediğini gözlemledik (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta gruplarının vital bulguları ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:64)	Ölen Hasta Grubu (n:19)	Yaşayan Hasta Grubu (n:45)	P değeri
GKS	$10,66 \pm 4,64$	$5,53 \pm 2,97$	$12,82 \pm 3,33$	<0,001
Vital Bulgular				
SKB (mmHg)	116 ± 22	103 ± 27	121 ± 17	0,013
DKB (mmHg)	70 ± 13	61 ± 18	73 ± 9	0,003
Nabız (atım/dk)	88 ± 15	87 ± 18	89 ± 13	0,274
Başvuru Şikayeti	n (%)	n (%)	n (%)	
Görme Bozukluğu	25 (39,1)	4 (%6,3)	21 (32,8)	0,055
Bilinç Bulanıklığı	20 (31,3)	11 (%17,2)	9 (14,1)	0,003
Kusma	13 (20,3)	3 (%4,7)	10 (15,6)	0,739
Senkop	6 (9,4)	1 (%5,3)	5 (11,1)	0,660

GKS = Glaskow koma skalası. SKB =Sistolik kan basıncı. DKB = Diastolik kan basıncı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'sine (%81,3) i.v. etanol tedavisi ile birlikte ek tedaviler (hemodiyaliz uygulaması, bikarbonat veya steroid) verildiğini tespit ettik. Tedavi olarak sadece i.v. etanol uygulanan bir hasta olduğu saptandı ve bu hastanın sekelsiz iyileştiği görüldü. Bir hastaya ise sadece i.v. etanol ile hemodiyaliz tedavisi uygulandığı sekelsiz şifa ile taburcu olduğu tespit edildi. Yalnızca i.v. etanol tedavisi ve HCO_3 tedavisini birlikte alan iki hasta olduğu tespit edildi ve bu hastaların kısa dönem sağ kalımına bakıldığında hastanın öldüğü diğerinin ise sekelsiz şekilde taburcu olduğu görüldü. Ölen hasta grubunun tümüne, yaşayan 45 hastanın 33'üne (%73,3) i.v. etanol tedavisi verildiği saptandı. Hiçbir hastanın fomepizol almadığı görüldü.

Çalışmadaki hastaların 50'sine (%78,1) hemodiyaliz tedavisi uygulanmıştır. Yalnızca bir hasta hemodiyaliz tedavisi uygulaması ile birlikte steroid tedavisi almış ve bu hastanın kısa dönem sağ kalımına bakıldığında sekelsiz bir şekilde taburcu olduğu görülmüştür. Ölen hasta grubunun 18'ine (%94,7), yaşayan hasta grubunun 32'sine (%71,1) hemodiyaliz tedavisi uygulanmıştır. Her iki grup hemodiyaliz tedavisi uygulanmasına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,048$) (OR=0,014; %95 Cl: 0,017 – 1,13).

Çalışmamızdaki 64 hastanın 49'una (%76,6) sodyum bikarbonat (HCO_3) tedavisinin verildiğini tespit ettik. Ölen hastaların tümüne, yaşayan hastaların ise 30'una (%66,6) bikarbonat tedavisinin verildiğini gözlemledik. Her iki grup bikarbonat tedavisi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,003$) (OR=0,05; %95 Cl: 0,03- 0,89).

Tüm hastaların 23'üne (%35,9) steroid tedavisinin verildiğini tespit ettik. Ölen hasta grubundan 3'üne (%15,8), yaşayan hasta grubundan ise 20'sine (%44,4) steroid tedavisinin verildiğini belirledik. Her iki grup steroid tedavisi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,045$) (OR=4,27; %95 Cl: 1,09 – 16,73).

Uç organ hasarı durumuna göre hasta gruplarını incelediğimizde santral sinir sistemi etkilenimi ile başvuran 29 (%45,3) hasta olduğunu tespit ettik. Ölen hasta grubunun 15'inde (%78,9), yaşayan hasta grubunun 14'ünde (%31,1) saptandı. Her

iki grup incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (OR=0,12; %95 Cl: 0,03-0,43).

Görme kusuru, 64 hastanın 28'inde (%43,8) tespit edildi. Ölen hasta grubunun 6'sında (%31,6) ve yaşayan hasta grubunun 22'sinde (%48,9) görme kusuru vardı. Ölen ve yaşayan hasta grupları görme etkilenimi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,273$) (OR=2,07; %95 Cl: 0,67-6,42).

Bir diğer uç organ hasarı olarak değerlendirilen böbrek fonksiyon bozukluğu, tüm hastaların 25'inde (%60,9), ölen hasta grubunun 16'sında (%84,2) ve yaşayan hasta grubunun ise 9'unda (%20) vardı. Ölen ve yaşayan hasta grupları böbrek etkilenimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (OR=0,05; %95 Cl: 0,01-0,20). Ölen ve yaşayan hasta grubunun uç organ hasarları ve verilen tedaviler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta gruplarının tedavi ve uç organ hasarı açısından karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n:64) n (%)	Ölen Hastalar (n:19) n (%)	Yaşayan Hastalar (n:45) n (%)	P değeri
Uygulanan Tedaviler				
Etanol tedavisi	52 (81,3)	19 (100)	33 (73,3)	0,013
Hemodiyaliz	50 (78,1)	18 (94,7)	32 (71,1)	0,048
Bikarbonat tedavisi	49 (76,6)	19 (100)	30 (66,6)	0,003
Steroid tedavisi	23 (35,9)	3 (15,8)	20 (44,4)	0,045
Hedef Organ Hasarı				
Santral sinir sistemi etkilenimi	29 (45,3)	15 (78,9)	14 (31,1)	<0,001
Görme kusuru	28 (43,8)	6 (31,6)	22 (48,9)	0,273
Böbrek fonksiyon bozukluğu	25 (60,9)	16 (84,2)	9 (20)	<0,001

Zehirlenmeli olgularımız elektrolit dengesizliği açısından incelendiğinde ortalama sodyum (Na) değerinin $138,0\pm4,8$ mEq/L olduğunu saptadık. Ölen hasta grubunun ortalama sodyum değeri, yaşayan hasta grubundan ($140,1\pm4,8$ mEq/L) daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,029$). Potasyum (K) ortalama değerinin tüm hastalarda $5,0\pm1,3$ mEq/L olduğunu saptadık. Ölen hasta grubunun ortalama potasyum değeri ($6,1\pm1,6$ mEq/L) yaşayan hasta grubundan ($4,6\pm0,9$ mEq/L) yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tüm hastaların ortalama kreatinin (Cr) değeri $1,2 \pm 0,4$ mg/dl idi. Gruplar kreatinin değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu gözlemledik ($p<0,001$). Ölen hasta grubunun ortalama kreatinin değeri $1,5 \pm 0,3$ mg/dl iken yaşayanların ortalama kreatinin değeri $1,0 \pm 0,4$ mg/dl idi.

Metanol zehirlenmeli tüm hastalarda ortalama AST değeri $69,4 \pm 67,9$ U/L idi. Ölen hasta grubunda AST ortalama değeri $123,3 \pm 89,5$ U/L olarak yaşayan hasta grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu. Yaşayan ve ölen olan hasta grupları AST açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Metanol zehirlenmeli tüm hastaların ortalama kan gazı pH değeri $7,129 \pm 0,214$ iken ölen hasta grubunda bu değer ortalama $6,92 \pm 0,17$ idi. Yaşayan hasta grubunda ise bu değer ortalama $7,22 \pm 0,16$ olarak bulundu. Gruplar ortalama kan gazı pH değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Tüm hastaların ortalama kan gazı bikarbonat değeri $12,21 \pm 6,91$ mmol/L olarak bulundu. Ölen hasta grubunda ortalama kan gazı bikarbonat değeri $7,36 \pm 3,12$ mmol/L iken yaşayan hasta grubunda ortalama kan gazı bikarbonat değeri $14,26 \pm 7,06$ mmol/L saptandı. İki alt grubun kan gazı bikarbonat değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Tüm hastalarda ortalama serum laktat değeri $5,06 \pm 5,51$ mmol/L iken ölen hasta grubunda ortalama laktat değeri $8,36 \pm 6,46$ mmol/L idi. Yaşayan hasta grubunda ortalama serum laktat değeri $2,67 \pm 4,44$ mmol/L olarak bulundu. Gruplar serum laktat değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,001$).

Metanol zehirlenmeli hastaların ortalama baz eksisi (BE) değeri $-17,46 \pm 5,51$ mmol/L iken ölen hasta grubunda ortalama BE değeri $-25,59 \pm 6,13$ mmol/L bulundu. Yaşayan hasta grubunda ise ortalama baz eksisi değeri $-14,02 \pm 9,98$ mmol/L idi. Gruplar BE açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$).

Çalışmadaki tüm hastalarda ortalama anyon açığı değeri $22,73 \pm 8,45$ mEq/L olarak bulundu. Ölen hasta grubunda ortalama anyon açığı değeri $29,21 \pm 4,36$ mEq/L iken yaşayan hasta grubunda $19,99 \pm 8,29$ mEq/L olarak bulundu. Klinik sonlanıma göre

ortalama anyon açığı değeri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmiş olup ölen hasta grubunda daha yüksek olarak bulundu ($p<0,001$).

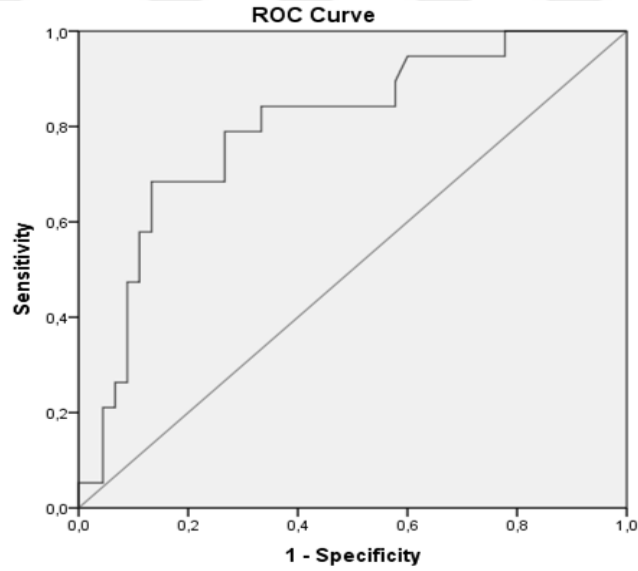
Diğer laboratuvar parametreleri bakımından grupların karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hasta gruplarının başvuru anındaki laboratuvar değerlerinin incelenmesi

	Tüm Hastalar (n:64)	Ölen Hastalar (n:19)	Yaşayan Hastalar (n:45)	P değeri
Laboratuvar parametreleri				
Na (mEq/L)	138,0 ± 4,8	140,1 ± 4,8	137,2 ± 4,6	0,029
K (mEq/L)	5,0 ± 1,3	6,1 ± 1,6	4,6 ± 0,9	<0,001
Cl (mEq/L)	103,1 ± 5,6	103,5 ± 4,7	102,9 ± 6,0	0,724
BUN (mg/dl)	14,4 ± 7,2	14,7 ± 5,5	14,3 ± 7,8	0,359
Cr (mg/dl)	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4	<0,001
Glukoz (mg/dl)	170,9 ± 110,5	239,8 ± 151,2	141,8 ± 72,3	0,002
WBC (bin/uL)	13,9 ± 6,6	13,8 ± 5,4	13,9 ± 7,1	0,769
Hb (g/dl)	15,0 ± 2,0	14,7 ± 1,8	15,1 ± 2,2	0,445
PLT (bin/uL)	234,9 ± 92,4	231,4 ± 104,9	236,4 ± 87,8	0,857
INR (INR)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,020
AST (U/L)	69,4 ± 67,9	123,3 ± 89,5	46,6 ± 39,1	<0,001
ALT (U/L)	43,1 ± 37,0	59,4 ± 43,6	36,2 ± 32,0	0,014
pH	7,13 ± 0,21	6,92 ± 0,17	7,22 ± 0,16	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	29,4 ± 12,4	32,6 ± 12,1	28,0 ± 12,4	0,176
HCO ₃ (mmol/L)	12,2 ± 6,9	7,4 ± 3,1	14,7 ± 7,1	<0,001
Laktat (mmol/L)	5,06 ± 5,51	8,36 ± 6,46	2,67 ± 4,44	0,001
BE (mmol/L)	-17,46 ± 10,43	-25,59 ± 6,13	-14,02 ± 9,98	<0,001
Anyon Açığı (mEq/L)	22,7 ± 8,5	29,2 ± 4,4	20,0 ± 8,3	<0,001

Osmolarite (mOsmol/L)	298,9 ± 25,4	302,2 ± 14,6	297,5 ± 28,8	0,008
--------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Metanol zehirlenmeli hastalar klinik sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ölen ve yaşayan hasta gruplarının kan gazı laktat, pH değeri, bikarbonat, baz eksisi değeri ve anyon açığı değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi. Metanol zehirlenmeli hastalarda laktat değerlerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 2), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve verimlilik ölçümleri Tablo 11’de verilmiştir. Laktat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0,797 (%95 güven aralığı, 0,677–0,917; $p<0,001$) olarak bulundu (Şekil 2).

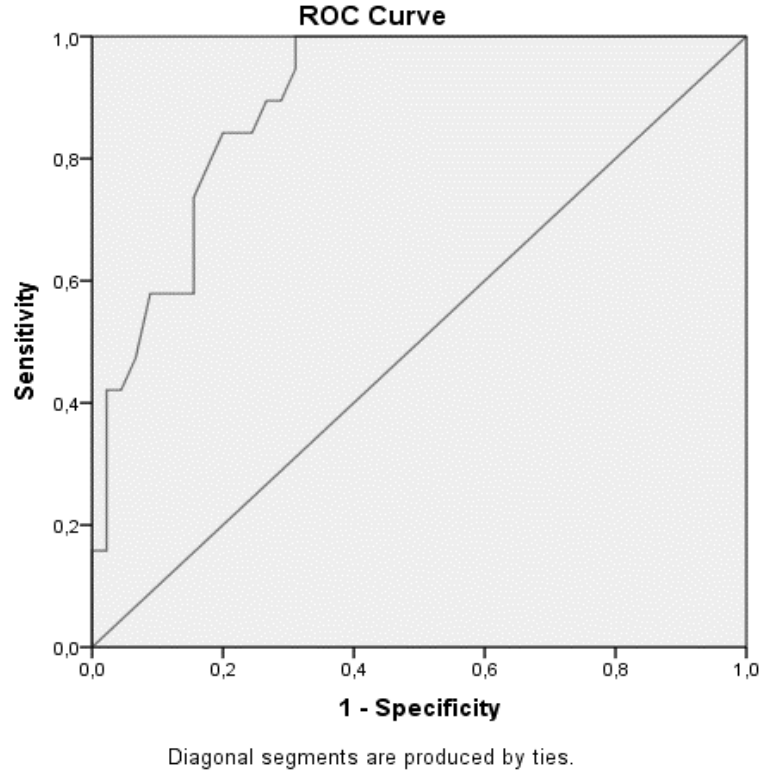


Şekil 2. Laktat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 11. Laktat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Laktat değeri	
Eğri altında kalan alan	0,797
Cutoff değeri	3,67
Sensitivite	73,7
Spesifite	73,3
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	53,84 (14/26)
Negatif prediktif değer	86,84 (33/38)
Verimlilik	73,43 (47/64)

Metanol zehirlenmeli hastaların kan pH değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde (Tablo 12, Şekil 3) eğri altında kalan alan 0,894 (%95 güven aralığı, 0,819–0,969; $p<0,001$) olarak saptandı.



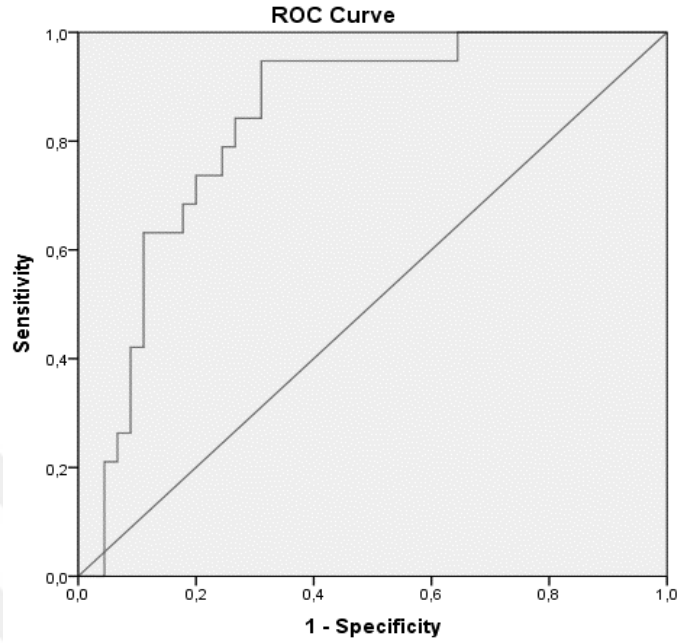
Şekil 3. Kan pH değerinin mortaliteyi belirleme üzerine etkisi (ROC eğrisi)

Tablo 12. Kan pH değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

pH değeri	
Eğri altında kalan alan	0,894
Cutoff değeri	7,08
Sensitivite	84,2
Spesifite	80,0
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	64,0 (16/25)
Negatif prediktif değer	92,3 (36/39)
Verimlilik	81,3 (52/64)

Metanol zehirlenmeli hastaların anyon açığı değerinin mortaliteye etkisine ilişkin ROC analizi incelendiğinde (Tablo 13, Şekil 4) eğri altında kalan alan 0,836 (%95 güven aralığı, 0,819–0,969; $p<0,001$) olarak saptanmıştır. ROC analizi sonucu

saptanan cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri de Tablo13'te verilmiştir.

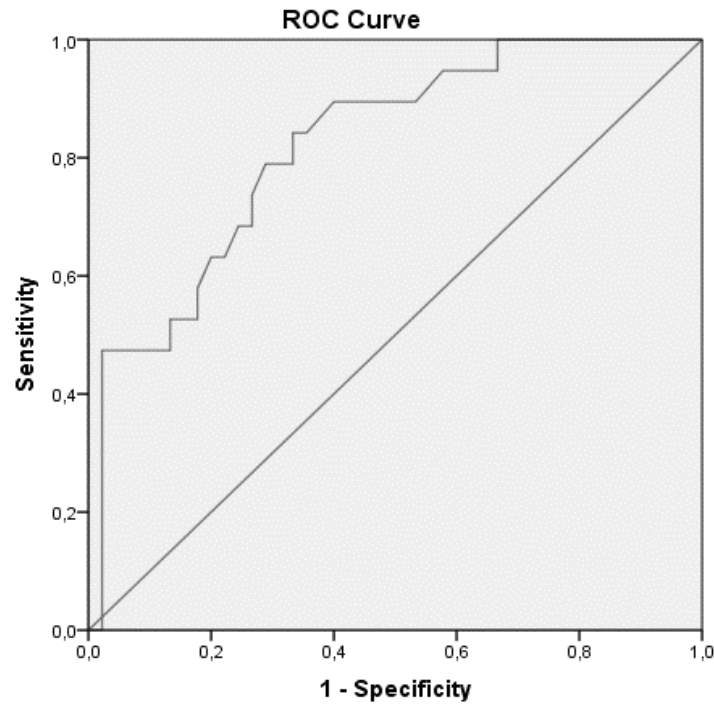


Şekil 4. Anyon açıklığının mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi)

Tablo 13. Anyon açığı değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Anyon açığı değeri	
Eğri altında kalan alan	0,836
Cutoff değeri	27,25
Sensitivite	73,7
Spesifite	73,6
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	56,0 (14/25)
Negatif prediktif değer	87,2 (34/39)
Verimlilik	75,0 (48/64)

Metanol zehirlenmeli hastaların kan gazı bikarbonat değerinin mortaliteye etkisine ilişkin ROC analizi ile incelendiğinde eğri altında kalan alan 0,820 (%95 güven aralığı, 0,712–0,929; $p < 0,001$) olarak saptandı. ROC analizi sonucu saptanan cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 14'te ve Şekil 5'te verilmiştir.

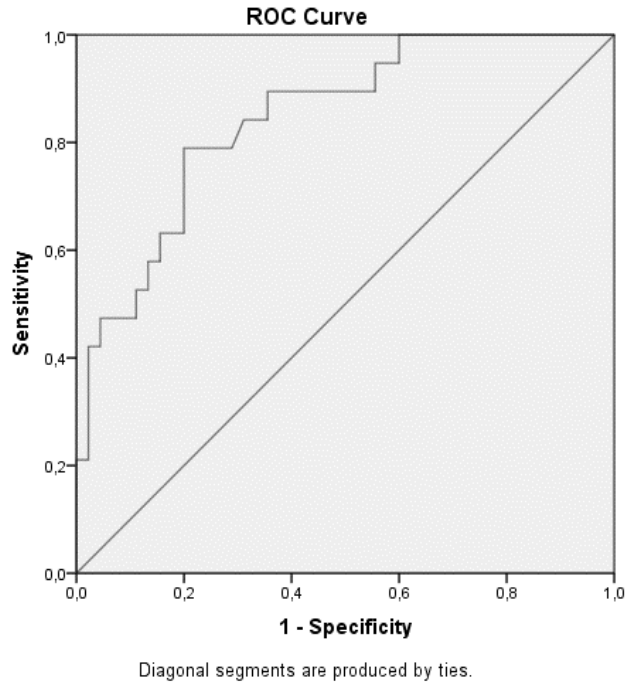


Şekil 5. Bikarbonat değerinin mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi)

Tablo 14. Bikarbonat değerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Bikarbonat değeri	
Eğri altında kalan alan	0,820
Cutoff değeri	8,45
Sensitivite	73,7
Spesifite	73,3
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	53,84 (14/26)
Negatif prediktif değer	86,84 (33/38)
Verimlilik	73,43 (47/64)

Metanol zehirlenmeli hastaların baz eksisi değerinin mortaliteye etkisine ilişkin ROC analizi incelendiğinde (Şekil 6); eğri altında kalan alan 0,845 (%95 güven aralığı, 0,745–0,945; $p < 0,001$) olarak saptandı. ROC analizi sonucu saptanan cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değeri de Tablo 15’te verilmiştir.



Şekil 6. Baz eksisi değerinin mortalite üzerine etkisi (ROC eğrisi)

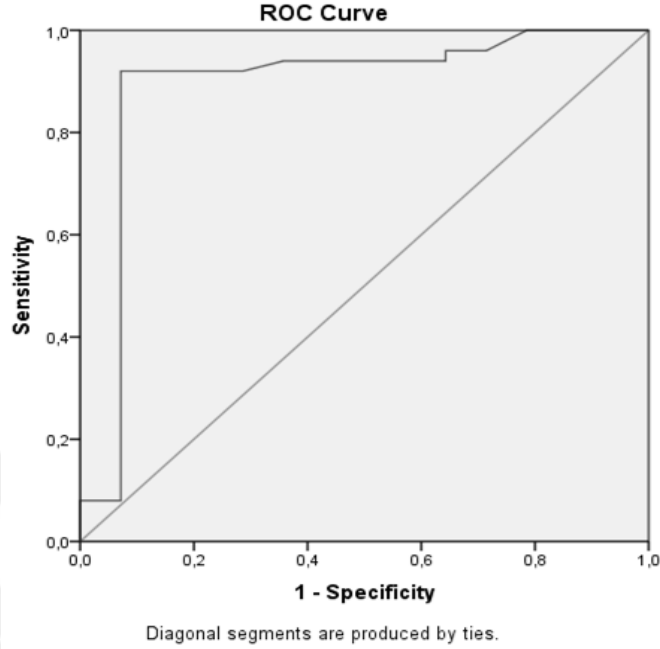
Tablo 15. Baz eksisi değerinin mortalite belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Baz eksisi değeri	
Eğri altında kalan alan	0,845
Cutoff değeri	-22,55
Sensitivite	78,9
Spesifite	77,8
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	60,0 (15/25)
Negatif prediktif değer	89,7 (35/39)
Verimlilik	78,1 (50/64)

Metanol zehirlenmeli hastalara uygulanan hemodiyaliz tedavisinde kan gazı pH, bikarbonat değeri ve anyon açığı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

Tablo 16’da çalışmamızdaki tüm hastaların kan gazı pH değerinin hemodiyaliz uygulanması gerekliliğini belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan, cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri incelenmiştir. Kan gazı pH değerinin hemodiyaliz

uygulanması ihtiyacını öngörmedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0,891 (%95 güven aralığı, 0,764–1,000; $p<0,001$) olarak saptandı.

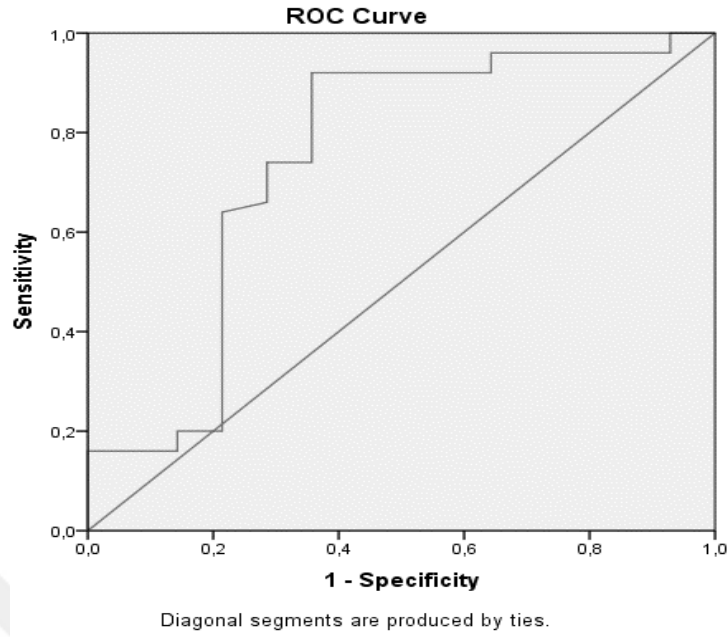


Şekil 7. Kan pH değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 16. Kan pH değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

pH değeri	
Eğri altında kalan alan	0,891
Cutoff değeri	7,315
Sensitivite	92,0
Spesifite	83,7
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	95,84 (46/48)
Negatif prediktif değer	75,00 (12/16)
Verimlilik	90,63 (58/64)

Çalışmamızdaki hastaların anyon açığı değerinin hemodiyaliz uygulanması ihtiyacını belirlemedeki etkinliği, ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan, cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 17’de verilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0,745 (%95 güven aralığı, 0,572–0,918; $p=0,005$) olarak saptandı.

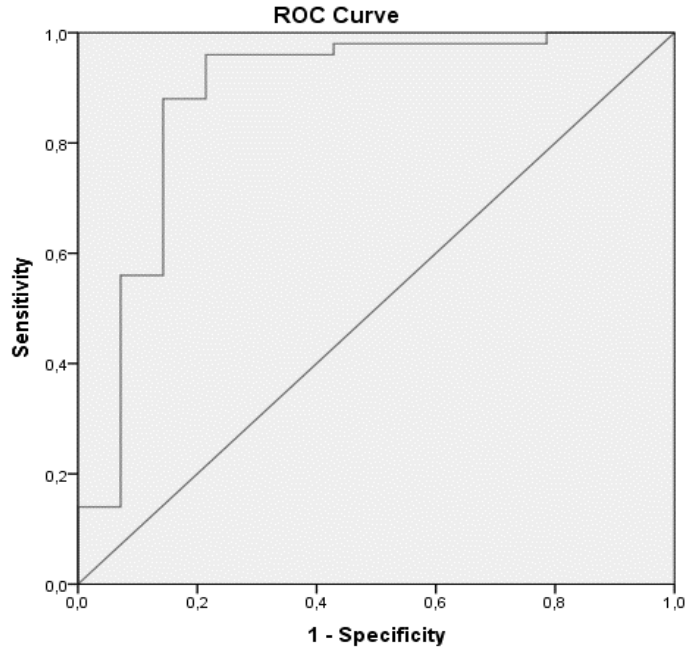


Şekil 8. Anyon açıklıklarının hemodiyaliz uygulaması üzerine etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 17. Anyon açığı değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Anyon açığı değeri	
Eğri altında kalan alan	0,745
Cutoff değeri	19,5
Sensitivite	72,0
Spesifite	71,4
P değeri	0,005
Pozitif prediktif değer	90,0 (36/40)
Negatif prediktif değer	41,7 (10/24)
Verimlilik	71,9 (46/64)

Metanol zehirlenmeli hastaların kan gazı bikarbonat değerinin hemodiyaliz uygulanması ihtiyacını belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan, cutoff değeri, sensitivite, spesifite, verimlilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 18’de verilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0,883 (%95 güven aralığı, 0,755–1,000; $p < 0,001$) olarak saptandı.



Şekil 9. Bikarbonat değerinin hemodiyaliz uygulaması üzerine etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 18. Bikarbonat değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliğinin istatistiksel analizi

Bikarbonat değeri	
Eğri altında kalan alan	0,883
Cutoff değeri	15,55
Sensitivite	88,0
Spesifite	85,7
P değeri	<0,001
Pozitif prediktif değer	95,65 (44/46)
Negatif prediktif değer	66,66 (12/18)
Verimlilik	87,50 (56/64)

Osmolaritenin mortalite üzerine etkisi ve kan gazı bikarbonat değerinin hemodiyaliz uygulamasını öngörme üzerine etkisi ROC analizi ile incelendi. Metanol zehirlenmeli hastaların osmolarite değerlerinin mortaliteyi belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde eğri altında kalan alan 0,797 (%95 güven aralığı, $p=0,008$) olarak bulundu. Kan gazı bikarbonat değerinin hemodiyalizi öngörme üzerine etkinliğini ROC analizi ile değerlendirdiğimizde eğri altında kalan alan 0,883 (%95 güven aralığı, $p<0,001$) olarak saptandı.

Tablo 19. Mortalite üzerine etkili olan parametrelerin logistik regresyon analizi

PARAMETRE	Tüm Hastalar (n=64)		Univariable Analiz (n=64)	
	Ölen (n=19)	Yaşayan (n=45)	OR (95% C.I.)	P değeri
Yaş (yıl) (Ort ± SS)	50,9 ± 12,3	46,4 ± 11,7	1,034 (0,986 – 1,083)	0,169
Komorbidite varlığı (n/total)	8 / 19	25 / 45	0,582 (0,197 – 1,720)	0,327
Sistolik kan basıncı (mmHg) (Ort ± SS)	103 ± 27	121 ± 17	0,959 (0,929 – 0,990)	0,009
Diastolik kan basıncı (mmHg) (Ort ± SS)	61 ± 18	73 ± 9	0,920 (0,870 – 0,972)	0,003
Nabız (atım/dk) (Ort ± SS)	87 ± 18	89 ± 13	0,992 (0,956 – 1,030)	0,690
pH (Ort ± SS)	6,92 ± 0,17	7,22 ± 0,16	0,000 (0,000 – 1,009)	<0,001
HCO₃ (mmol/l) (Ort ± SS)	7,36 ± 3,12	14,26 ± 7,06	0,737 (0,599 – 0,907)	0,004
Osmolarite (Osmol/l) (Ort ± SS)	302 ± 15	298 ± 29	1,007 (0,987 – 1,028)	0,497
Anyon açığı (mEq/l) (Ort ± SS)	29,2 ± 4,4	20,0 ± 8,3	1,216 (1,086 – 1,360)	0,001
Baz eksisi (mmol/l) (Ort ± SS)	-25,59 ± 6,13	-14,02 ± 9,98	0,823 (0,731 – 0,926)	0,001
Laktat (mmol/l) (Ort ± SS)	8,36 ± 6,46	2,67 ± 4,44	1,183 (1,045 – 1,340)	0,008

Karşılaştırma: Yaşayan hasta grubu ve ölen hasta grubu

Tablo 16’da yer alan parametreler içerisinde özellikle SKB, DKB, kan gazı; pH, sodyum bikarbonat, anyon açığı ve laktat değerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olup mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Metanol zehirlenmeli 64 hastadan oluşan retrospektif kesitsel çalışmamızın büyük çoğunluğu, 59 erkek hastadan (%92,2) oluşmaktaydı. Massoumi ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada 51 hasta incelenmiş ve %84,3'ü erkek hastanın oluşturduğu görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının (88) yaptığı 43 hastanın incelendiği yayında ise erkek hasta oranı %91; Hovda ve arkadaşlarının (89) Norveç'te 2002 ile 2004 yılları arasını kapsayan çalışmada toplam 51 hasta incelenmiş olup %76,5'i erkek cinsiyet olduğu görülmüştür. Tüm zehirlenmelerde olduğu gibi metanol zehirlenmelerinde erkek cinsiyet çoğunlukta olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda metanol zehirlenmesi ile acil servise başvuranların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu görülmüştür. Bu durum, erkek hastaların alkol bağımlılığının daha fazla olmasından kaynaklandığı öne sürülebilir. Erkeklerde alkol bağımlılığının fazla olması nedenleri arasında sosyokültürel farklılıklar, dürtüler, toplum tarafından yüklenen sorumluluklar gibi etkenler olduğu söylenebilir (90).

Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması $47,7 \pm 12,0$ yıl olarak bulunmuştur. Chang ve arkadaşlarının (91) toplamda 50 hastayı incelendiği çalışmalarında ortalama yaş $47,8 \pm 14,9$ yıl, ülkemizde Cömertpay ve arkadaşları (92) yaş ortalaması $46,29 \pm 14,30$ yıl, ve Kumar ve arkadaşları (93) da çalışmalarında 93 hastanın yaş ortalaması $38,9 \pm 10,3$ yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler de literatüre benzerdir ve 40 yaş üzeri olduğu görülmüştür.

Acil servisimize metanol zehirlenmesi ile başvuran hastaların klinik sonlanım durumları incelendiğinde 64 hastanın 19'u (%29,7) bir aylık izlem süresi içinde öldüğü, 35'inin (%54,7) yoğun bakım ünitesine yatırılarak, 6'sının (%9,4) acil servise yatırılarak tedavi edildiği ve 4'ünün (%6,3) ayaktan tedavi ile yatırılmadan tanı- tedavi süreçlerinin tamamlandığı saptanmıştır. Paasma ve arkadaşlarının (2) 154 kişiyi dahil ettiği çalışmasında ölümle sonuçlanan hasta sayısı 68 (%44) olarak bildirilmiştir. Cömertpay ve arkadaşlarının (92) yaptığı toplamda 17 hastanın dahil edildiği çalışmada ölen hasta sayısı 5 (%29,4), yapılan bir diğer çalışmada (94) 31 hastanın incelenmiş olup ölüm oranı %67,7 olarak bildirilmiştir. Massoumi ve arkadaşlarının (40) yapmış olduğu çalışmada ölüm oranı %8 olarak oldukça düşük saptanmıştır. Literatür incelendiğinde çoğunlukla mortalite oranları %28 ile %48

arası değişmekteydi (2, 11). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mortalite verileri elde edilmiştir. Ancak yine de literatürde farklı mortalite oranları ile sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Mortalite oranlarındaki belirgin farklılıklar, alım miktarındaki değişkenlikler, acil servise geç başvuru, tanının geç koyulması, hastanenin teknik ve antidota ulaşımındaki yetersizlikler veya tedavi sonrası yoğun bakım süresince hastane kaynaklı enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olabilir (2, 40, 47, 94).

Çalışmamızda dahil edilen 64 hastanın ilk başvurudaki ortalama sistolik kan basıncı 116 ± 22 mmHg, ölen hasta grubunda ise sistolik kan basıncı ortalama değeri 103 ± 27 mmHg olarak tespit edildi ($p=0,013$). Massoumi ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada ilk başvurudaki sistolik kan basıncı ortalama değeri 115 ± 24 mmHg olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda kan basıncı değerleri ile çalışmamız verileri uyumlu olsa da özellikle hasta sayısının az olduğu ve alım miktarının değişkenlik gösterdiği çalışmalarda bu değer de farklı bulunabilir.

Çalışmamızda mortaliteye etki eden faktörler arasında kan laktat değeri, pH, bikarbonat düzeyi, baz eksisi, anyon açığı ve kan osmolarite değeri, yaşayan ve ölen hasta grupları için incelenmiştir. Laktat değerinin mortaliteye etkisi ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,797 (%95 güven aralığı, $p<0,001$) olarak bulundu. Ölen hastaların kan laktat değerinin ortalaması $8,36 \pm 6,46$ mmol/L olarak saptandı. Tüm hastaların kan laktat ortalama değeri ise $5,06 \pm 5,51$ mmol/L olarak bulundu. Noor ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada laktat ortanca değeri 9,5 mmol/L (min-maks: 1,1-12,8 mmol/L), Zakharov ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada laktat ortanca değeri 3,1 mmol/L (min-maks: 0,5–19,4 mmol/L) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ölen hasta grubu için laktat ortanca değeri ise 9,5 mmol/L (min-maks: 0,9–19,4 mmol/L) olarak bulunmuştur. Metanol zehirlenmeli hastalarda laktatın ölen hasta grubunda yüksek seyrettiği saptanmıştır (11, 45). Yapılan pek çok çalışmada laktat değerinin yüksekliği anlamlı bulunmuş olsa da çalışmamız da laktat cutoff değeri 3,67 mmol/L olarak bulunmuştur. Bu değer üstünde laktat değeri olan hastaların daha yüksek mortalite riskine sahip idi. Bu sonuçlar da kan gazı laktat değerinin mortalite için iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak daha geniş hasta sayısının olduğu çalışmalarla desteklenmesi ve bu konuda yeni prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

Çalışmamızda kan pH değeri yaşayan hasta grubunda ortalama değer $7,22 \pm 0,16$ bulunmuş iken ölen hasta grubunda ise $6,92 \pm 0,17$ olarak bulunmuştur. Cömertpay ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada yaşayan hasta grubu için kan pH ortalama değeri $7,37 \pm 0,06$, ölen hasta grubu için ise pH ortalama değeri $7,03 \pm 0,10$ olarak düşük saptanmıştır. Noor ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada yaşayan hasta grubunun kan pH ortanca değeri 7,09, ölen hasta grubunun ortanca değeri 6,69 şeklinde oldukça düşük bulunmuştur. Hovda ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada ölen grubunun kan pH ortanca değeri 6,57 olarak saptanmıştır. Çalışmamız verileri, literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Gülen ve arkadaşları (95) tarafından yapılan bir çalışmada kan pH değerinin mortalite üzerine etkisi ROC analizi ile incelenmiş ve eğri altında kalan alan 0,902 (%95 güven aralığı, $p < 0,001$), pH cutoff değeri ise 7,07 olarak bulunmuştur. Coulter ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada pH ve mortalite ROC analizi ile incelenmiş ve eğri altında kalan alan 0,940 (%95 güven aralığı, CI:0,54-0,87) olarak saptandı. Çalışmamızda kan gazı pH değerinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ROC analizi ile incelenmiş olup eğri altında kalan alan 0,894 (%95 güven aralığı, $p < 0,001$), pH cutoff değeri ise 7,08 olarak ölçüldü. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle de uyumlu bulunmuştur. Ayrıca düşük pH tedavi seçeneklerini de etkiler; ciddi metabolik asidozu olan hastalarda hemodiyaliz gereklidir. Zamanında tanı konulamayan ve zamanında gerekli antidot tedavisi almayan/alamayan hastalar için metabolik asidozun düzeltilmesi ve toksik maddelerin uzaklaştırılmasında hemodiyaliz tedavisi hala altın standart olarak durmaktadır ve bu açıdan değerlendirildiğinde pH hasta yönetiminde ve mortalitenin tahmin edilmesinde vazgeçilmez bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca çalışmamızda saptandığımız pH cutoff değerinin altında seyreden pH değerlerine sahip olan hastaların daha yüksek mortalite riskine sahip olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yaşayan hasta grubunun anyon açığı ortalama değeri $20,0 \pm 8,3$ mEq/L, ölen hasta grubunun ise $29,2 \pm 4,4$ mEq/L olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Noor ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada anyon açığı ortanca değeri, ölen hasta grubunda 37,05 mEq/L bulunurken, yaşayan hasta grubunun ortanca değeri 27,4 mEq/L olarak bulunmuştur. Cömertpay ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada yaşayan hasta grubunun ortalama anyon açığı değeri $17,3 \pm 13,1$ mEq/L, ölen hasta grubunun

ortalama anyon açığı değeri 30.4 ± 7.6 mEq/L olarak bulunmuştur. Coulter ve arkadaşlarının (30) çalışmasında ölen grubunun ortalama anyon açığı 41 mEq/L, yaşayan hasta grubunun ortalama anyon açığı ise 31 mEq/L olarak bulunmuştur. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup ölen hastalarda artmış anyon açığı değerleri ölçülmüştür. Çalışmamızda anyon açığı ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,836 (%95 güven aralığı, $p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Gülen ve arkadaşları (95) eğri altında kalan alanı 0,830 (%95 güven aralığı, $p < 0,001$) olarak ölçmüşlerdir. Anyon açığı, metanolün metaboliti olan format oluşumunu direkt yansıtır (30). Ancak anyon açığı erken aşamada normal olabilir. İlerleyen dönemde anyon açıklığı artmaktadır (45). Nedeni bilinmeyen metabolik asidozların metanol zehirlenmesi yönünde erken teşhisinde ve metanol zehirlenmelerinin mortalitesini ve morbiditesini göstermede artmış anyon açığı iyi bir göstergedir (62). Çalışmamızda da artmış anyon açığı mortalite göstergesi olarak değerli bir parametre olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda anyon açığının mortaliteyi belirlemedeki ROC analizi üzerine incelemesinde cutoff değeri 27,25 olarak bulunmuş ve bu değer üzerindeki anyon açığı değerlerine sahip olan hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip olacağını düşünmekteyiz. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da anyon açığı cutoff değeri (26,7) çalışmamıza yakın bulunmuştur (95). Anyon açığını mortalite üzerine etkisinin daha geniş hasta sayısı olan çalışmamalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Dahil edilen hastaların kan bikarbonat düzeylerinin ortalaması $12,2 \pm 6,9$ mmol/L olarak saptandı. Ölen hasta grubunda ortalama bikarbonat $7,4 \pm 3,1$ mmol/L olarak daha düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Kan bikarbonat değerinin mortaliteye olan etkisi ROC analizi ile incelenmiş ve eğri altında kalan alan 0,820 (%95 güven aralığı, 0,712–0,929; $p < 0,001$) olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$). Zakharov ve arkadaşlarının (11) çalışmasında ölen hasta grubunun kan bikarbonat ortanca değeri 5,2 mmol/L (min-maks: 2,2 - 13,4 mmol/L) olarak yaşayan hasta grubununkine göre daha düşük bulunmuştur. Gülen ve arkadaşlarının (95) çalışmasında ise ölen hasta grubunun kan bikarbonat ortalama değeri $7,51 \pm 5,26$ mmol/L olarak düşük bulunmuştur ve ROC analizi ile mortalite üzerine etkisi incelendiğinde eğri altında kalan alan 0,817 ($p < 0,001$) ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda kan bikarbonat değerinin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde cutoff

değeri 8,45 mmol/L olarak bulunmuştur. Bu değer altındaki bikarbonat değerlerine sahip hastaların mortalitesini daha yüksek olacağını düşünüyoruz.

Çalışmadaki hastaların kan gazı baz eksisi ortalama değeri $-17,46 \pm 10,43$ mmol/L olarak saptandı. Ölen hasta ortalama baz eksisi değeri $-25,59 \pm 6,13$ mmol/L, yaşayan hasta grubunda ise ortalama baz eksisi değeri $-14,02 \pm 9,98$ mmol/L olarak saptandı. Baz eksisinin mortalite üzerine etkisi ROC analizi ile incelendiğinde eğri altında kalan alan 0,845 (%95 güven aralığı, 0,745 - 0,945; $p < 0,001$) olarak saptandı. Gülen ve arkadaşlarının (95) çalışmasında ölen hasta baz eksisi ortalama değeri $-27,12 \pm 4,35$ mmol/L iken ROC analizi ile incelendiğinde 0,846 ($p < 0,001$) olarak saptanmış. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde baz eksisindeki artış mortalite için kıymetli bir göstergesi olarak bulunmuştur.

Osmolaritenin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaşayan hasta grubunda $297,5 \pm 28,8$ mOsmol/L olarak bulunurken ölen hasta grubunda $302,2 \pm 14,6$ mOsmol/L olarak daha yüksek bulunmuş olup her iki grubunun ortalaması istatistiksel anlamlı farklıdır ($p = 0,008$). Osmolaritenin mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ROC analizi ile de incelenmiş ve eğri altında kalan alan 0,797 (%95 güven aralığı, $p = 0,008$) olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Coulter ve arkadaşlarının (30) çalışmasında osmolarite ROC analizi ile incelenmiş ve eğri altında kalan alan 0,800 (%95 güven aralığı, CI:0,67-0,92) olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile uyumlu olup osmolaritenin mortalite üzerine etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların başvuru şikayetlerine göre incelendiğinde en sık başvuru şikayeti görme bozukluğuuydu. Ölen hasta grubunda en sık başvuru şikayeti bilinç bulanıklığı, yaşayan hasta grubunda ise görme bozukluğuuydu. Literatür verileri incelendiğinde Paasma ve arkadaşlarının (2) yaptığı bir çalışmada en sık başvuru şikayeti gastrointestinal sistem şikayetleri %49, ikinci en sık şikayet ise %37 ile görme bozukluğuuydu. Hovda ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada ise semptomatik olan hastaların en sık başvuru şikayeti %55 ile görme bozukluğuuydu. Cömertpay ve arkadaşları (92) tarafından yapılan çalışmada en sık başvuru şikayeti %70,6 ile görme bozukluğu ikinci sırada ise %35,3 ile bulantı-kusma ve nefes darlığı mevcuttu. Gülen ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada en sık şikayet olarak %62,7 ile görme bozukluğu saptanmıştır. Ölen hastalar içinde ise %16,7 oranında görme şikayeti olan

hastalar mevcuttu. Çalışmamızdaki verilerde literatür verileri ile uyumlu olarak en sık başvuru şikayeti görme bozukluğuydu. Çalışmamızda ikinci en sık başvuru şikayetinin bilinç bulanıklığı olmasının sebebi ise, üçüncü basamak hastane olmamız ve hastaların ilk başvurdıkları hastanelerden sevkleri sonucu zehirlenmelerin üstünden uzun zaman geçmesi nedeniyle geç başvuru kaynaklı olduğu düşünüldü. Metanol zehirlenmeleri ilerleyen tedavi imkanlarına rağmen hala yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Bunun başlıca nedeni geç başvuru ve geç tanı almasıdır. Bu nedenle erken teşhis ve tedavi çok önemlidir (11, 89).

Çalışmamızda 64 hastanın kreatinin ortalama değeri $1,2 \pm 0,4$ mg/dl, ölen hasta grubunun ise kreatinin ortalama değeri $1,5 \pm 0,3$ mg/dl olarak saptandı. Gülen ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada ölen hasta grubu ortalama kreatinin değeri $1,53 \pm 0,47$ mg/dl olarak saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada Kumar ve arkadaşları (93) 93 hastanın dahil olduğu çalışmada ortalama kreatinin değerini $1,3 \pm 0,4$ mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamız literatür verileri ile uyumlu olup ölen hasta grubun kreatinin değeri daha yüksek bulunmuştur. Kreatinin yüksekliği, böbrek yetmezliğinin de göstergesidir. Çalışmamızda metanol zehirlenmesi ile gelen hastaların böbrek fonksiyon etkilenimleri de incelenmiştir. 64 hastanın 25 (%60,9)'inde böbrek fonksiyonları bozulmuş; ölen hasta grubunda ise 19 hastanın 16 (%84,2)'sında böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır. Verhelst ve arkadaşlarının (42) 25 hastayı değerlendirdikleri çalışmada %60 oranında böbrek hasarı tespit edilmiş ve bu hastaların %24'ü ölümle sonuçlanmıştır. Metanol zehirlenmeleri yüksek oranda böbrek fonksiyonları etkilemekte ve mortaliteye etki etmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların 49 (%76,6)'una sodyum bikarbonat tedavisi, 23 (%35,9)'üne steroid tedavisi, 52 (%81,3)'sine etanol tedavisi ve 50 (%78,1)'sine hemodiyaliz tedavisi uygulanmıştır. Literatür incelendiğinde Massoumi ve arkadaşlarının (40) İran'da yaptığı çalışmada hastaların %98'ine hemodiyaliz uygulanmış iken, %35,3'üne etanol tedavisi uygulanmıştır. Estonya'da yapılan 154 hastanın dahil edildiği Paasma ve arkadaşlarının (2) yaptığı bir çalışmada ise %85 sodyum bikarbonat tedavi uygulaması, %87 etanol tedavisi uygulaması, %71 oranında da hemodiyaliz tedavisi uygulaması yapıldığı dikkati çekmiştir. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak hastaların çoğunluğuna

hemodiyaliz tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Sodyum bikarbonat tedavisinin literatüre göre daha düşük oranda tedavide kullanılmış olmasının nedeni ise, üçüncü basamak olan hastanemizde acil hemodiyaliz uygulamasının hızlı yapılabilir olması olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda ölüm ile sonuçlanan hasta grubunun tamamına (n=19) sodyum bikarbonat ve etanol tedavisi uygulanmış iken 18 (%94,7)'ine hemodiyaliz uygulanmıştır. Bu yüksek oran tedaviye rağmen mortalite yüksekliği ise hastaların hastaneye geç başvuru sonucu ciddi metabolik asidoz ve çoklu organ yetmezliği kaynaklı olduğunu düşündük.

Çalışmamızda hemodiyaliz ihtiyacını belirlemede anyon açığı, kan gazı pH değeri ve bikarbonat değeri parametreleri ROC analizi ile incelemiştir. Kan pH değerinin hemodiyaliz ihtiyacını belirlemedeki etkinliği ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,891 (%95 güven aralığı, $p<0,001$) olarak saptandı. Kute V.B. ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada hemodiyaliz öncesi alınan kan pH ortalama değeri $7,11\pm0,04$ (min–maks; 6,70-7,33) olarak bulundu. Amerikan Klinik Toksikoloji Akademisinin 2002’de metanol intoksikasyonu hastalarının hemodiyalize alınma kriterleri endikasyonları arasında düşük kan pH değeri de mevcuttur. Belirtilen kriterlerdeki pH için sınır değeri $pH<7,25$ olarak belirlenmiştir (97). 2015 yılında yapılan Zehirlenmede Ekstrakorporeal Çalışma Grubunun verilerinde ise kan pH değeri yine kullanılmış ve sınır değer olarak $pH<7,15$ olarak belirlenmiştir (75). Çalışmamızda hastaların hemodiyalize tedavisi uygulanması için kan gazı pH cutoff değeri 7,32 olarak bulunmuştur. Literatürdeki pek çok çalışma hemodiyaliz uygulaması için pH kriterini 7,25 altı olarak belirtse de çalışmamızda mortalite oranları (%29,7) açısından bakıldığında literatüre değerlerine göre alt sınırdan seyretnmektedir. Paasma ve arkadaşlarının (2) çalışmasında ölüm oranları %44, Noor ve arkadaşlarının (94) çalışmasında %67,7 olarak bulunmuştur. Her ne kadar kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış bir çalışma olsa da semptomatik metanol zehirlenmeli hastalarda hafif pH düşüklüğünde bile hemodiyaliz tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği için erken değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anyon açığının hemodiyaliz tedavisi ihtiyacını belirlemedeki etkinliği ROC analizi ile incelendi ve eğri altında kalan alan 0,745 (%95 güven aralığı, 0,572–0,918; $p=0,005$) olarak saptandı. Zakharov ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada anyon ortanca değeri 28 mmol/L (min–maks: 11–58 mmol/L) olarak bulunmuş ve

çalışmada hastaların %30'una hemodiyaliz tedavisi uygulanmıştır. Anyon açığı metanolün toksit metaboliti olan format konsantrasyonuyla ilişkilidir. Anyon açığındaki 20 mmol/L'lik değişim, yaklaşık 5 mmol/L'lik format konsantrasyonuna eş değer kabul edilir (75). Zehirlenmede Ekstrakorporeal Çalışma Grubunun verilerinde anyon açığı değeri 24 mmol/L'den yüksek gelmesi durumunda ekstrakorporeal tedavi uygulanmasını önermektedir (75). Çalışmamızda anyon açığı cutoff değeri 19,5 mmol/L olarak bulunmuştur. Anyon açığı hemodiyaliz tedavisi ihtiyacını belirlemede değerli bir belirteçtir. Her ne kadar hemodiyaliz belirteçleri içinde anyon açığı net şekilde değerlendirilmese de 19,5 mmol/L değeri üstündeki hastaların hemodiyaliz ihtiyacı olabileceğini düşünmekteyiz.

Dahil edilen hastaların kan bikarbonat değerinin hemodiyaliz tedavisi uygulanması etkinliğini ROC analizi ile incelendi ve eğri altında kalan alan 0,883 (%95 güven aralığı, 0,755–1,000; $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tüm hastaların kan bikarbonat ortalama değeri ise $12,2 \pm 6,9$ mmol/L olarak saptandı. Kute ve arkadaşlarının (96) çalışmasında hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi kan bikarbonat ortalama değeri $8,5 \pm 4,9$ mmol/L (min-maks: 2-18 mmol/L) olarak saptanmıştır. ROC analizi incelemesi ile cutoff değeri 15,55 mmol/L olarak saptandı. Kan bikarbonat değeri $< 15,55$ mmol/L altında olan hastaların hemodiyaliz tedavisi ihtiyacının artacağını düşünmekteyiz. Laktat, bikarbonat ve anyon açığı değerleri pH üzerine etki eden laboratuvar parametreleridir. Bu nedenle mortalite ve morbiditeyi ön görmede; sadece kan gazı pH değerinin ölçülmesinin bile değerli olduğunu düşünmekteyiz.

6. KISITLILIKLAR

- Çalışmamız retrospektif olarak tek merkezde yapılmıştır.
- Hastanemizde cihaz eksikliği nedeniyle kan metanol düzeyine bakılamamıştır.
- Hastaların metanol alım miktarı ve alım sonrası başvuru süresi hastane otomasyon verilerinde bulunmadığından çalışmada kullanılamamıştır.
- Hastaların 30 günlük kısa dönem etkilenimleri ve mortalite durumları değerlendirilmiştir; uzun dönem morbidite ve mortalite çalışmamızda değerlendirilmemiştir.
- Hastalara antidot tedavisi olarak sadece etanol tedavisi uygulanmıştır. Kılavuzda Fomepizol tedavisi bulunmasına karşın, teminindeki güçlükler nedeniyle Fomepizolun etkinliği bu çalışmada değerlendirilememiştir.

7. SONUÇLAR

1. Kan gazında pH değeri 7,32'nin altında ise hemodiyaliz tedavisi uygulanmalıdır.
2. Kan gazındaki bikarbonat değeri 15,55 mmol/L'nin altında olan hastalarda hemodiyaliz tedavisi uygulanmalıdır.
3. Anyon açığı 19,5 mEq/L'nin üstüneyse hemodiyaliz tedavisi uygulanmalıdır.
4. Kan gazında pH değeri 7,08 altında olan hastalar daha yüksek mortaliteye sahiptir.
5. Kan gazında laktat düzeyi 3,67 mmol/L'nin üstünde olan hastalar daha yüksek mortalite riskine sahiptir.
6. Anyon açığı 27,25 mEq/L'nin üstünde olan hastalar daha yüksek mortaliteye sahiptir.
7. Kan gazında bikarbonat değeri 8,45 mmol/L'nin altında olan hastalarda mortalite riski daha fazladır.
8. Kan gazında bakılan baz eksisi değeri mortalite için değerli bir parametredir.
9. Hastanın başvuru sırasındaki GKS skoru ve kan basıncı mortaliteyi belirlemede önemlidir.

8. KAYNAKÇA

1. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1997;35(2):127-43.
2. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clinical toxicology*. 2007;45(2):152-7.
3. Kraut JA. Approach to the treatment of methanol intoxication. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(1):161-7.
4. Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339(3):276-81.
5. Ng PCY, Long BJ, Davis WT, Sessions DJ, Koyfman A. Toxic alcohol diagnosis and management: an emergency medicine review. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(3):375-83.
6. Boyle R. *The Sceptical Chymist* (1661), London: JM Dent & Sons, Ltd; New York: E. P Dutton & Co. 1911.
7. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):208-25.
8. Mousavi-Roknabadi RS, Arzhangzadeh M, Safaei-Firouzabadi H, Mousavi-Roknabadi RS, Sharifi M, Fathi N, et al. Methanol poisoning during COVID-19 pandemic; A systematic scoping review. *The American journal of emergency medicine*. 2022;52:69-84.
9. Kaewput W, Thongprayoon C, Petnak T, Chewcharat A, Boonpheng B, Bathini T, et al. Inpatient burden and mortality of methanol intoxication in the United States. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021;361(1):69-74.
10. Davis LE, Hudson D, Benson BE, Jones Easom LA, Coleman JK. Methanol poisoning exposures in the United States: 1993–1998. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(4):499-505.
11. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Diblik P, Kuthan P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical toxicology*. 2014;52(10):1013-24.
12. Givens M, Kalbfleisch K, Bryson S. Comparison of methanol exposure routes reported to Texas poison control centers. *Western journal of emergency medicine*. 2008;9(3):150.
13. Keleş GT, Örgüç S, Toprak B, Özaslan S, Sakarya M. Methanol poisoning with necrosis corpus callosum. *Clinical Toxicology*. 2007;45(3):307-8.
14. Hızarcı B, Erdoğan C, Karaaslan P, Ünlükaplan A, Öz H. Transdermal methyl alcohol intoxication: a case report. *Acta Dermato-Venereologica*; 2015.
15. Denizbaşı A. Metanol zehirlenmeleri tedavisinde yeni uygulamalar var mı ? *TATDakademik2021* [updated 2021. Available from: <https://tatd.org.tr/toksikoloji/2021/12/28/methanolguncel/>].
16. Graw M, Haffner H-T, Althaus L, Besserer K, Voges S. Invasion and distribution of methanol. *Archives of toxicology*. 2000;74(6):313-21.
17. The American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol P, Barceloux DG, Randall Bond G, Krenzelok EP, Cooper H, Allister Vale J. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(4):415-46.
18. Wallace EA, Green AS. Methanol toxicity secondary to inhalant abuse in adult men. *Clinical Toxicology*. 2009;47(3):239-42.
19. Driver J, Tardiff R, Sedik L, Wester R, Maibach H. In vitro percutaneous absorption of [14C] ethylene glycol. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 1993;3(3):277-84.

20. Darwish A, Roth C, Duclos P, Ohn S, Nassar A, Mahoney F, et al. Investigation into a cluster of infant deaths following immunization: evidence for methanol intoxication. *Vaccine*. 2002;20(29-30):3585-9.
21. Zakharov S, Pelclova D, Diblik P, Urban P, Kuthan P, Nurieva O, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clinical toxicology*. 2015;53(9):884-92.
22. Frantz SW, Beskitt JL, Grosse CM, Tallant MJ, Dietz FK, Ballantyne B. Pharmacokinetics of ethylene glycol. I. Plasma disposition after single intravenous, peroral, or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1 mice. *Drug metabolism and disposition*. 1996;24(8):911-21.
23. Kıyan S. Tüm Yönleriyle Acil Tıp Tanı ve Tedavi Kitabı: Ankara : Akademisyen Tıp Kitapevi; 2013. 721-32 p.
24. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. *Medical toxicology*. 1986;1(5):309-34.
25. Nicholls P. The effect of formate on cytochrome aa3 and on electron transport in the intact respiratory chain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1976;430(1):13-29.
26. Rietjens S, De Lange D, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol. *Neth J Med*. 2014;72(2):73-9.
27. Jacobsen D, Sebastian CS, Blomstrand R, McMartin KE. 4-Methylpyrazole: a controlled study of safety in healthy human subjects after single, ascending doses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1988;12(4):516-22.
28. Jones A. Elimination half-life of methanol during hangover. *Pharmacology & toxicology*. 1987;60(3):217-20.
29. Jacobsen D, Webb R, Collins TD, McMartin KE. Methanol and formate kinetics in late diagnosed methanol intoxication. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*. 1988;3(5):418-23.
30. Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, Isbister GK, Duffull SB. Methanol and ethylene glycol acute poisonings—predictors of mortality. *Clinical toxicology*. 2011;49(10):900-6.
31. Batur A, Düzgün S, Erbil B, Akpınar E. COVID-19 Pandemisinde Radyolojik Değerlendirme. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*. 2021;4(4):153-7.
32. Erecińska M, Wilson DF. Inhibitors of cytochrome c oxidase. *Pharmacology & Therapeutics*. 1980;8(1):1-20.
33. Eells J, Henry M, Lewandowski M, Seme M, Murray T. Development and characterization of a rodent model of methanol-induced retinal and optic nerve toxicity. *Neurotoxicology*. 2000;21(3):321-30.
34. Chung TN, Kim SW, Park YS, Park I. Unilateral blindness with third cranial nerve palsy and abnormal enhancement of extraocular muscles on magnetic resonance imaging of orbit after the ingestion of methanol. *Emergency Medicine Journal*. 2010;27(5):409-10.
35. Sharma R, Marasini S, Sharma AK, Shrestha JK, Nepal BP. Methanol poisoning: ocular and neurological manifestations. *Optometry and vision science*. 2012;89(2):178-82.
36. Fujihara M, Kikuchi M, Kurimoto Y. Methanol-induced retinal toxicity patient examined by optical coherence tomography. *Japanese journal of ophthalmology*. 2006;50(3):239-41.
37. Algahtani H, Shirah B, Ahmad R, Abobaker H, Hmoud M. Transverse myelitis-like presentation of methanol intoxication: A case report and review of the literature. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2018;41(1):72-6.
38. Jarwani BS, Motiani P, Divetia R, Thakkar G. Rare combination of bilateral putaminal necrosis, optic neuritis, and polyneuropathy in a case of acute methanol intoxication among

patients met with hooch tragedy in Gujarat, India. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. 2012;5(4):356.

39. McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1980;8(2):161-7.
40. Massoumi G, Saberi K, Eizadi-Mood N, Shamsi M, Alavi M, Morteza A. Methanol poisoning in Iran, from 2000 to 2009. *Drug and chemical toxicology*. 2012;35(3):330-3.
41. Türkmen N, Eren B, Fedakar R, Akgöz S, Çomunoğlu N. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and CD34 expression in the human optic nerve and brain in methanol toxicity. *Advances in therapy*. 2008;25(2):123-32.
42. Verhelst D, Moulin P, Haufroid V, Wittebole X, Jadoul M, Hantson P. Acute renal injury following methanol poisoning: analysis of a case series. 2004.
43. Thongprayoon C, Petnak T, Kaewput W, Mao MA, Boonpheng B, Bathini T, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with methanol intoxication: National Inpatient Sample 2003-2014. *Hospital Practice*. 2021;49(3):203-8.
44. 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.
45. Nekoukar Z, Zakariaei Z, Taghizadeh F, Musavi F, Banimostafavi ES, Sharifpour A, et al. Methanol poisoning as a new world challenge: A review. *Annals of medicine and surgery*. 2021;66:102445.
46. Jacobsen D, Ovrebo S, Ostborg J, Sejersted O. Glycolate causes the acidosis in ethylene glycol poisoning and is effectively removed by hemodialysis. *Acta Medica Scandinavica*. 1984;216(4):409-16.
47. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, Sandvik L, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes—a multicenter study. *Clinical Toxicology*. 2012;50(9):823-31.
48. Beauchamp GA, Valento M, Kim J. Toxic alcohol ingestion: prompt recognition and management in the emergency department [digest]. *Emergency medicine practice*. 2016;18(9 Suppl Points & Pearls):S1-S2.
49. Lewandowski TA. Toxicokinetic and toxicodynamic modeling of the effects of methyl mercury on development of the embryonic rat midbrain: University of Washington; 2000.
50. Henderson WR, Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2002;4(1):34-40.
51. Šálek T, Humpolíček P, Ponížil P. Metabolic disorders due to methanol poisoning. *Biomedical Papers*. 2013.
52. Ashurst JV, Nappe TM. Methanol Toxicity: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.
53. White SR, Kosnik J. Toxic alcohols. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 2002;2:2001-9.
54. Koga Y, Purssell RA, Lynd LD. The irrationality of the present use of the osmole gap. *Toxicological reviews*. 2004;23(3):203-11.
55. Purssell RA, Lynd LD, Koga Y. The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. *Toxicological reviews*. 2004;23(3):189-202.
56. Tintinalli JE KG, Stapczynski JS. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Textbook*, seventh edition. (McGraw-Hill U, editor2011. 1222-30 p.
57. Hanton SL, Watson ID. An enzymatic assay for the detection of glycolic acid in serum as a marker of ethylene glycol poisoning. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35(6):836-43.

58. Blomme B, Lheureux P, Gerlo E, Maes V. Cobas Mira™ S Endpoint Enzymatic Assay for Plasma Formate. *Journal of analytical toxicology*. 2001;25(2):77-80.
59. Laakso O, Haapala M, Jaakkola P, Laaksonen R, Luomanmäki K, Nieminen J, et al. FT-IR breath test in the diagnosis and control of treatment of methanol intoxications. *Journal of analytical toxicology*. 2001;25(1):26-30.
60. Hovda KE, Gadeholt G, Evtodienko V, Jacobsen D. A novel bedside diagnostic test for methanol poisoning using dry chemistry for formate. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75(7):610-4.
61. Shahangian S, Ash K. Formic and lactic acidosis in a fatal case of methanol intoxication. *Clinical chemistry*. 1986;32(2):395-7.
62. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive care medicine*. 2004;30(9):1842-6.
63. Blackman K, Brown SG, Wilkes GJ. Plasma alkalization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. *Emergency Medicine*. 2001;13(2):204-10.
64. Borden T, Bidwell C. Treatment of acute ethylene glycol poisoning in rats. *Investigative Urology*. 1968;6(2):205-10.
65. Røe O. Methanol poisoning: its clinical course, pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand*. 1946;182:9.
66. Molloy D, Penner S, Rabson J, Hall K. Use of sodium bicarbonate to treat tricyclic antidepressant-induced arrhythmias in a patient with alkalosis. *Canadian Medical Association Journal*. 1984;130(11):1457.
67. Julkunen R, Tannenbaum L, Baraona E, Lieber C. First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol*. 1985;2(3):437-41.
68. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(3):505-15.
69. Pietruszko R. Human liver alcohol dehydrogenase—Inhibition of methanol activity by pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-hydroxymethylpyrazole and 4-carboxypyrazole. *Biochemical pharmacology*. 1975;24(17):1603-7.
70. Clay KL, Murphy R, Watrins WD. Experimental methanol toxicity in the primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicology and applied pharmacology*. 1975;34(1):49-61.
71. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(6):424-9.
72. Najari F, Baradaran I, Najari D. Methanol poisoning and its treatment. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2020;10(1):26639.
73. Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, Mowry JB, Hoegberg LC, Yarema M, et al., editors. Practice trends in the use of extracorporeal treatments for poisoning in four countries. *Seminars in Dialysis*; 2016: Wiley Online Library.
74. Levine M, Curry SC, Ruha A-M, Pizon AF, Boyer E, Burns J, et al. Ethylene glycol elimination kinetics and outcomes in patients managed without hemodialysis. *Annals of emergency medicine*. 2012;59(6):527-31.
75. 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. *Critical care medicine*. 2015;43(2):461-72.
76. Pakravan M, Esfandiari H, Sanjari N, Ghahari E, Hassanpour K. Additive effect of erythropoietin on conventional treatment of methanol induced toxic optic neuropathy. *Bina*. 2017;22(3):218-25.

77. Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shahmohammadi F. Can fomepizole be substituted by abacavir in the treatment of methanol poisoning? *Journal of Medical Toxicology*. 2011;7(2):179-80.
78. El-Bakary AA, El-Dakrory SA, Attalla SM, Hasanein NA, Malek HA. Ranitidine as an alcohol dehydrogenase inhibitor in acute methanol toxicity in rats. *Human & experimental toxicology*. 2010;29(2):93-101.
79. Stratemann K, Bredt W, Herken W, Rietbrock N. The folate content as limiting factor for formate detoxication and methanol metabolism. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie und experimentelle Pathologie*. 1968;260(2):208-9.
80. McMartin K, Martin-Amat G, Makar A, Tephly T. Methanol poisoning: role of formate metabolism in the monkey. *Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems*: Elsevier; 1977. p. 429-40.
81. Johlin FC, Fortman CS, Nghiem D, Tephly TR. Studies on the role of folic acid and folate-dependent enzymes in human methanol poisoning. *Molecular pharmacology*. 1987;31(5):557-61.
82. Noker P, Eells J, Tephly T. Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5-formyl tetrahydrofolic acid. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1980;4(4):378-83.
83. Ghosh A, Boyd R. Leucovorin (calcium folinate) in "antifreeze" poisoning. *Emergency Medicine Journal*. 2003;20(5):466-.
84. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Roberts DM, Brent J, McMartin K, Aaron C, et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clinical toxicology*. 2019;57(12):1129-36.
85. López-Navidad A, Caballero F, González-Segura C, Cabrer C, Frutos M. Short-and long-term success of organs transplanted from acute methanol poisoned donors. *Clinical transplantation*. 2002;16(3):151-62.
86. Hovda KE, McMartin K, Jacobsen D. Methanol and formaldehyde poisoning. *Critical care toxicology Second Edition* Brent J, Megarbane B, Palmer R, Hatten B, Burkhart K (Eds) New York, Springer Publishing. 2017.
87. Belson M, Morgan BW. Methanol toxicity in a newborn. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2004;42(5):673-7.
88. Liu JJ, Daya MR, Mann NC. Methanol-related deaths in Ontario. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1999;37(1):69-73.
89. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *Journal of internal medicine*. 2005;258(2):181-90.
90. Zakiniaez Y, Potenza MN. Gender-related differences in addiction: A review of human studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2018;23:171-5.
91. Chang S-T, Wang Y-T, Hou Y-C, Wang I, Hong H-H, Weng C-H, et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. *BMC nephrology*. 2019;20(1):1-8.
92. Cömertpay E, Eroğlu O, Deniz T. Metanol zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastaların retrospektif analizi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 23(3):530-7.
93. Kumar M, Kaeley N, Nagasubramanyam V, Bhardwaj BB, Kumar S, Kabi A, et al. Single center experience of managing methanol poisoning in the hilly state of Uttarakhand: A cross sectional study. *International journal of critical illness and injury science*. 2019;9(4):172.
94. Md Noor J, Hawari R, Mokhtar M, Yussof S, Chew N, Norzan N, et al. Methanol outbreak: a Malaysian tertiary hospital experience. *International journal of emergency medicine*. 2020;13(1):1-7.

95. Gulen M, Satar S, Avci A, Acehan S, Orhan U, Nazik H. Methanol poisoning in Turkey: Two outbreaks, a single center experience. *Alcohol*. 2020;88:83-90.
96. Kute VB, Godara SM, Shah PR, Gumber MR, Goplani KR, Vanikar AV, et al. Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: A single-center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2012;23(1):37.
97. Barceloux D, Krenzelok E, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 1999;37(5):537-60.



9. EKLER

9.1. Ek 1. Orijinallik Raporu

ACİL SERVİSE BAŞVURAN METİL ALKOL ZEHİRLENMELERİNİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%3	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%3
	İnternet Kaynağı	
2	Submitted to Harran Üniversitesi	%1
	Öğrenci Ödevi	
3	dergipark.org.tr	%1
	İnternet Kaynağı	
4	Submitted to Karabük Üniversitesi	<%1
	Öğrenci Ödevi	
5	www.researchgate.net	<%1
	İnternet Kaynağı	
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi	<%1
	Öğrenci Ödevi	
7	tatd.org.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	
8	acikerisim.erbakan.edu.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	
9	docplayer.biz.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	

9.2. Ek 2. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/789-134

24.03.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih Çalışkan

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Metil Alkol Zehirlenmelerinin İncelenmesi ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2022/546 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 14.12.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı