

# مسمومیت با الکل ها

دکتر شیوا صمصام شریعت

متخصص طب اورژانس

فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها

# اهداف

انتظار می رود فراگیران در انتها بتوانند

- ۱- الکل های سمی را بشناسند
- ۲- علائم بالینی و آزمایشگاهی مسمومیت با الکل های سمی را بدانند
- ۳- درمان مسمومیت با الکل های سمی را یاد بگیرند
- ۴- درمان مسمومیت با الکل های غیر سمی را یاد بگیرند
- ۵- عوارض برگشت ناپذیر مسمومیت با الکل را فراگیرند
- ۶- با آنتی دوت های الکل های سمی آشنا شوند

## معرفی یک مورد

بیمار خانم ۳۸ ساله که از فرودگاه به اورژانس منتقل می شود ، شرح حال مصرف داروهای ضد افسردگی به دلیل بیماری افسردگی و هم چنین وابستگی به الکل را ذکر می کند ، همچنین شرح حال HTN را ذکر می کند و نام داروی مصرفی را نمی داند . اظهار می دارد قبل از پرواز دو پیک الکل مصرف کرده است و در طی پرواز درد شکم همراه با احساس سنگینی قفسه سینه داشته است و مصرف هرگونه دارو یا ماده ی دیگر را نفی می کند.

در معاینات بد ورود بیمار تنفس های کوتاه دارد ، : **O2SAT. : 100 %** با ماسک اکسیژن -  
**BP:156/92-HR: 140/MIN-RR: 42- T:36.8 °C**

در معاینه مردمک ها نرمال است ، صدای قلب ، ریه ، معاینه شکم طبیعی است ، معاینه اندام ها نرمال می باشد .

بیمار بلافاصله تحت **SEDATION** اینتوبه می شود و به ونتیلاتور متصل می گردد، **BS: 50 MG/DL** و در پی آن یک ویال گلوکوز ۵۰ درصد همراه با ب کمپلکس برای بیمار تجویز می گردد.

در آزمایشات

**ABG:**

**PH : 6.8**

**PCO2 : 24 MMHG**

**PO2 : 106 MMHG**

**CT** اسکن قفسه سینه شواهد آمبولی را رد می کند.

در آزمایشات

**NA :149**

**K : 3.4**

**CHLORIDE : 104**

**HC03 : 5**

**BUN : 14**

**CR. : 1.4**

**GLUCOSE : 124**

**CALCIUM : 8.9**

تشخیص های افتراقی ؟

اسیدوز متابولیک با آنیون گپ  $40 \text{ MEQ/L}$

**MUDPILES : ( METHANOL, UREMIA, DIABETIC AND OTHER KETOACIDOSIS, PHENFORMIN AND METFORMIN, IRON, ISONIAZID, LACTATE, ETHYLENE GLYCOL, SALICYLATES )**

**KULTS : ( KETONES, UREMIA, LACTATE, TOXIC ALCOHOLS, SALICYLATE)**

چه تست های آزمایشگاهی و بالینی به تشخیص کمک می کند ؟

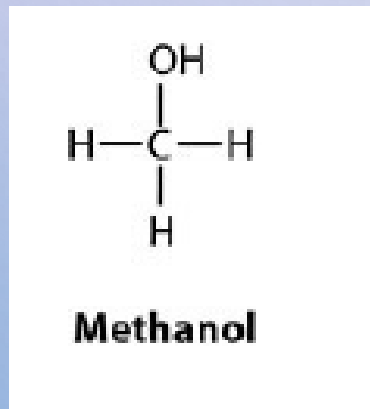
با برخی علائم بالینی ، برخی تشخیص ها **R/O** می شود.

مثلا در مسمومیت با آهن علائم تهوع و استفراغ داریم ، در مسمومیت با ایزونیازید تشنج دیده می شود ، اورمی با توجه به نرمال بودن

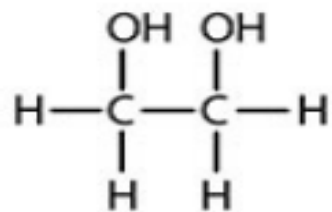
**BUN** و **CR.** رد می شود ، و بالا نبودن قند خون **DKA** را رد می کند .

# انواع الکل ها

متانول که اولین بار در سال ۱۶۶۱ شناسایی شد ، در مشروبات الکلی حاصل تخمیر چوب می باشد ، در صنعت، در سوخت هواپیما ، برخی ماشین ها ، شیشه شوی ، سوخت های جامد ، محلول های فتوکپی ، عطرها و ادکلن ها ، ضد یخ ها، حلال ها و گاز خشک یافت می شود. بسیاری از موارد مسمومیت با متانول با نوشیدن یکی از موارد فوق اتفاق می افتد. و اغلب مسمومیت های استنشاقی در پی تماس با پاک کننده های کاربراتور است. نوشیدن ۱۵ سی سی 0,25 CC/KG از متانول خالص و یا ۱۰-۳۰ سی سی از متانول ۴۰ درصد ، در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع می تواند منجر به کوری و مرگ شود .

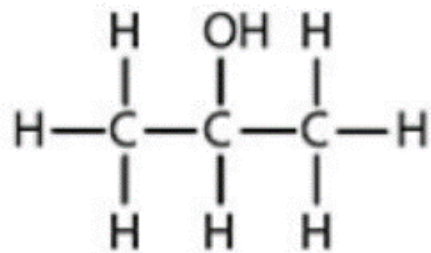


اتیلن گلیکول اولین بار در سال ۱۸۵۹ شناخته شد و اولین بار به عنوان ضد یخ مورد استفاده قرار گرفت. بدلیل مزه ی شیرین که دارد بسیاری از مواقع بصورت غیر عمدی توسط کودکان و یا حیوانات بلعیده می شود ، از این رو به آن ترکیبات تلخ کننده افزوده می شود .



**Ethylene glycol**

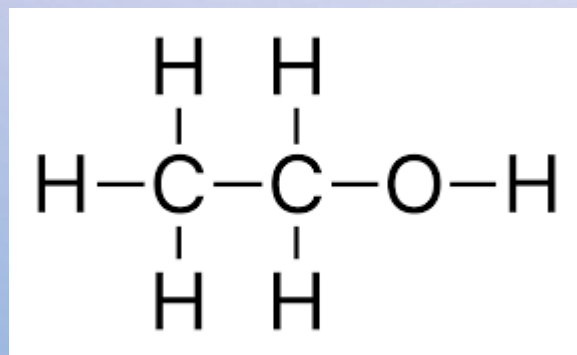
ایزوپروپانول اولین بار به عنوان ضد عفونی کننده مورد استفاده قرار گرفت و در قالب ترکیبات خانگی ۷۰ درصد هم موجود بود. و بتدریج در لوازم آرایشی و بهداشتی نیز مورد استفاده قرار گرفت.



**Isopropanol**

اتانول به عنوان آنتی دوت در سمومی که آنزیم الکل دهیدروژناز در متابولیسم آن ها نقش دارد استفاده می شوند .  
متانول و اتیلن گلیکول از جمله این سموم است.

اتانول از حدود سال ۱۹۴۰ میلادی به عنوان آنتی دوت متانول و از حدود سال ۱۹۶۰ به عنوان آنتی دوت اتیلن گلیکول کاربرد دارد .



## ماهیت شیمیایی

- الکل ها ماهیت هیدروکربنی دارند و حاوی هیدروکسیل ( $\text{OH}$ ) هستند. لغت الکل سمی به الکل های غیر اتانولی که خوراکی هم نیستند اطلاق می شود، معروف ترین الکل های سمی متانول و اتیلن گلیکول می باشند و سایر موارد شامل ایزوپروپیل الکل، بنزیل الکل و پروپیلن گلیکول است. البته بالواقع همه ی الکل ها با توجه به آثار سوئی که بر ارگان های بدن دارند سمی هستند.

# توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک

## جذب خوراکی :

الکل ها پس از خوردن بلافاصله جذب می شوند و توسط آنزیم الکل دهیدروناژ (ADH) متابولیت می شوند. سرعت جذب اتیلن گلیکول بسیار بیشتر است و از دهان شروع می شود .

## جذب استنشاقی :

اگرچه جذب سیستمیک متانول از راه استنشاق بسیار زیاد است ولی معمولاً از این راه مسمومیت معمول نمی باشد . در برخی مطالعات مسمومیت مزمن در پی استنشاق متانول در محیط کارگاهی ، گزارش گردیده است که معمولاً افراد دچار در مورد مسمومیت استنشاقی با اتیلن گلیکول موردی گزارش نگردیده است . علائم شدیدی نمی شوند .

### جذب پوستی :

اغلب الکل ها تا حدودی جذب پوستی دارند که این میزان در مورد ایزوپروپانول و متانول بیشتر است .

اغلب مسمومیت های پوستی در نوزادان و شیرخواران گزارش گردیده است . در قدیم از پانسمان های آغشته به متانول برای برطرف کردن درد استفاده می شد که می توانست عامل مسمومیت از راه پوست باشد .

### توزیع در بدن :

الکل ها محلول در آب هستند و پس از جذب به سرعت در بدن توزیع می شوند . سرعت جذب خوراکی در معده ی خالی بیشتر است .

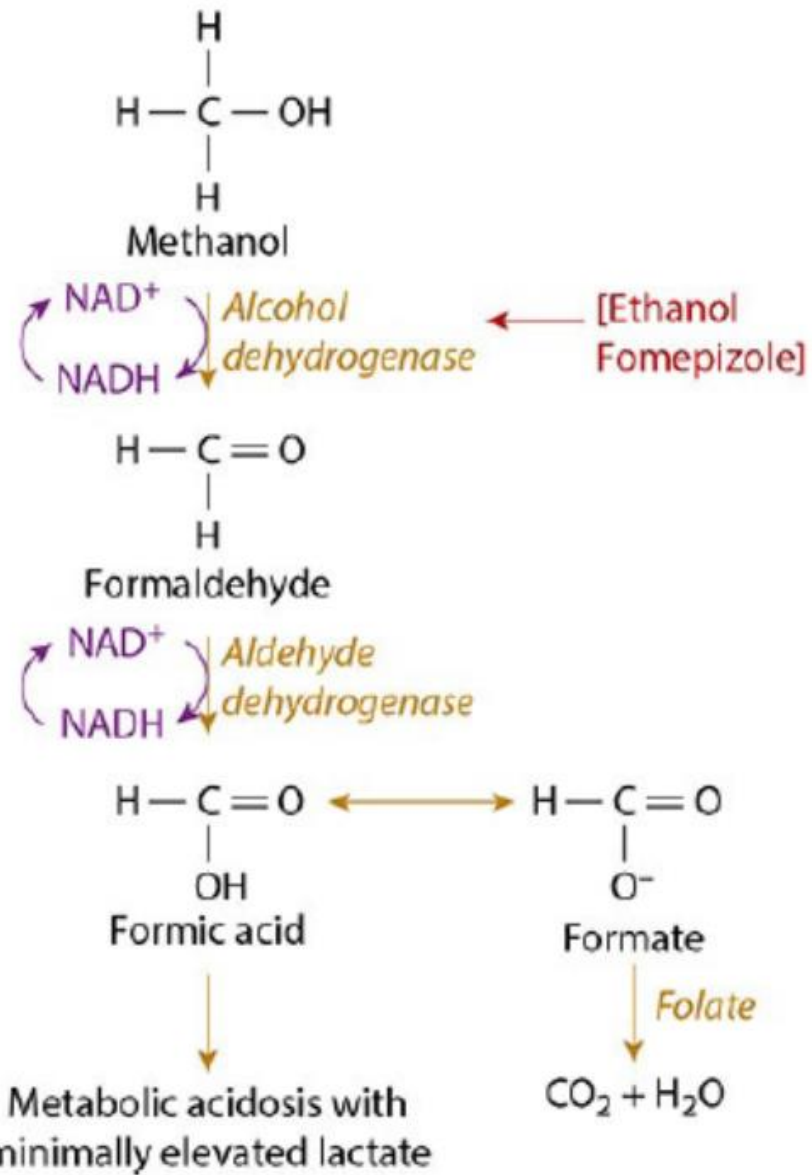
## متابولیسم و حذف دارو :

الکل ها توسط آنزیم الکل دهیدروژناز ( ADH) و آلدهید دهیدروژناز ( ALDH) اکسیده می شوند . متانول در ابتدا به فرمالدهید و سپس فرمیک اسید تبدیل می شود و سپس به کمک تترا هیدروفولات به دی اکسید کربن و آب شکسته می شوند.

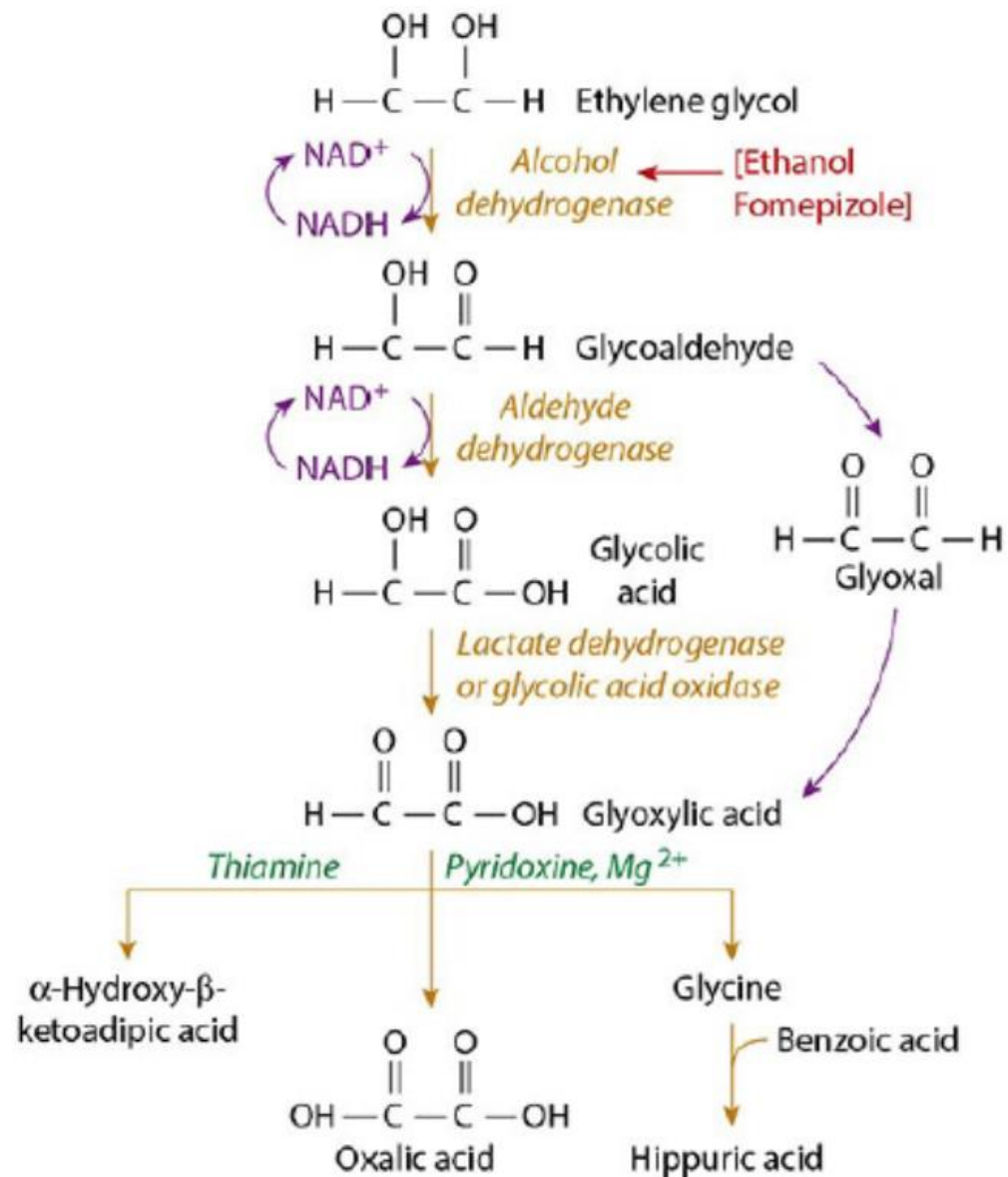
فرم متابولیده ی اتیلن گلیکول ، گلیکوالدهید ، گلیکولیک اسید ، گلی اگزالیک اسید و نهایتا اگزالیک اسید است .  
اتیلن گلیکول همچنین به کتوآدیپات و گلیسین شکسته می شود که مصرف کننده ی تیامین و پیریدوکسین به عنوان کوفاکتور هستند. که این دو نوع متابولیده سمیت کمتری دارند .

هم چنین میزانی از متانول و اتیلن گلیکول بدون تغییر از بدن دفع می شوند .

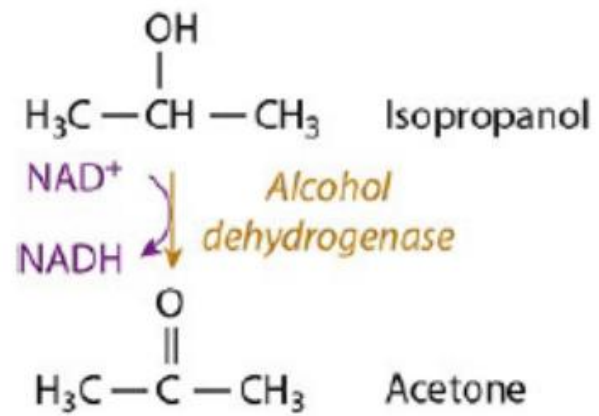
- در حضور عملکرد نرمال کلیه ، اتیلن گلیکول با نیمه عمر تقریبی ۱۷ ساعت از بدن دفع می شود و در اختلال عملکرد کلیه این مقدار تا ۴۹ ساعت قابل افزایش است . نیمه عمر متانول در بدن حدود ۵۲ ساعت است .
- ایزوپروپانول به وسیله ی آنزیم الکل دهیدروژناز به استون شکسته می شود که به وسیله ی بخارات تنفسی و ادرار دفع می گردد.



**FIGURE 106–1.** Major pathway of methanol metabolism.



**FIGURE 106–2.** Pathways of ethylene glycol metabolism. Thiamine and pyridoxine enhance formation of nontoxic metabolites.



**FIGURE 106–3.** Isopropanol metabolism.

# پاتوفیزیولوژی و تظاهرات بالینی

سیستم عصبی مرکزی :

همه ی الکل ها تا حدودی خاصیت مست کنندگی دارند . طبق مطالعات ، الکل ها با وزن مولکولی بالا سمی تر از الکل ها با وزن مولکولی پایین هستند . در افرادی که طولانی مدت مصرف می کنند احتمال مستی در دوزهای پایین کمتر است .

شروع مسمومیت است و در مورد اتانول ، سطح خونی  $MG/DL$  سطح سرمی متانول و اتیلن گلیکول بیش از ۲۵-۵۰ است .  $MG/DL$  فرد مجاز به رانندگی حداکثر ۸۰

اسیدوز متابولیک :

اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا هال مارک مسمومیت با الکل های سمی است که در پی تبدیل الکل به اسید در بدن ولی ایزوپروپانول استثناء است و حاصل اتفاق می افتد . ( فرمیک اسید در متانول و گلیکولیک اسید در اتیلن گلیکول ) .  
متابولیت ه ی آن استون است و اسید نیست و باعث اسیدوز متابولیک نمی شود . همچنین اسیدوز متابولیک بدون آنیون گپ به نفع مسمومیت با اتیلن گلیکول می باشد .

## آسیب های ارگانی :

آسیب ارگان های بدن به نوع الکل بستگی دارد ، در مسمومیت با متانول اختلال بینایی از تاری دید شروع می شود به سمت نقص دید رنگی ، دید برفی ، و نابینایی کامل در مسمومیت شدید پیش می رود .

در بسیاری از موارد کاهش دید غیر قرینه است و همچنین در معاینه نقص دید مرکزی ، پرخونی یا رنگ پریدگی در دیسک اپتیک ، ادم پایی ، و نقص رفلکس مردمک ها مشاهده می شود.

فورمات ( حاصل متابولیسم متانول ) یک ماده ی سمی برای میتوکندری است که باعث می شود سلول ها و از جمله سلول های عصبی از مسیر متابولیسم اکسیداتیو خود خارج شوند و باعث آسیب به ارگان های بدن می شود

در مغز ، **BASAL GANGLIA** ( بروز علائم پارکینسونیسم ) و پوتامن و **CAUDATE NUCLEUS** هم در پی آن مستعد خونریزی و حتی نکروز هستند .

که در تصویر برداری مغز ( **CT SCAN – MRI** ) قابل مشاهده هستند و بدون زمینه ای از هیپوکسی یا هیپوتانسیون در فرد ایجاد می شوند که خود کمک کننده برای تشخیص افتراقی می باشد .

لکوترین در فرآیند نورودژنراسیون تولید می شود نیز در مسمومیت با متانول در بدن افزایش می یابد .

آسیب حاد کلیه ( **AKI** ) و پانکراتیت و هپاتیت نیز در مسمومیت با متانول مشاهده می شود و در صورت شک به آن ها بایستی تست آنزیم های کبد و لیپاز ارسال گردد.

بیشترین سمیت ارگانی در مسمومیت با اتیلن گلیکول نفروتوکسی سیتی است ، حاصل متابولیت آن یعنی اغزالات با کلسیم باند می شود و کریستال تشکیل می دهد و در توبول های کلیه رسوب می کند . و همچنین باعث هیپوکلسمی و عواقب در پی آن ( اختلال موج های قلبی و افزایش فاصله ی QT شود ) ادم مغزی و ادم پایی هم در پی این مسمومیت ممکن است ایجاد شود .

گاستریت هموراژیک و تراکئو برونشیت هموراژیک از عوارض مسمومیت با ایزپروپیل الکل است .  
برای سایر الکل ها مثل بنزیل الکل و پروپیلن گلیکول علائم اختصاصی ای ذکر نگردیده است.

در برخورد با بیمار دچار مسمومیت با الکل بایستی الکترولیت های خونی ، BUN ، CR. ، U/A ، اسمولالیتیه سرم ، و سطح اتانول خون سنجیده شود .

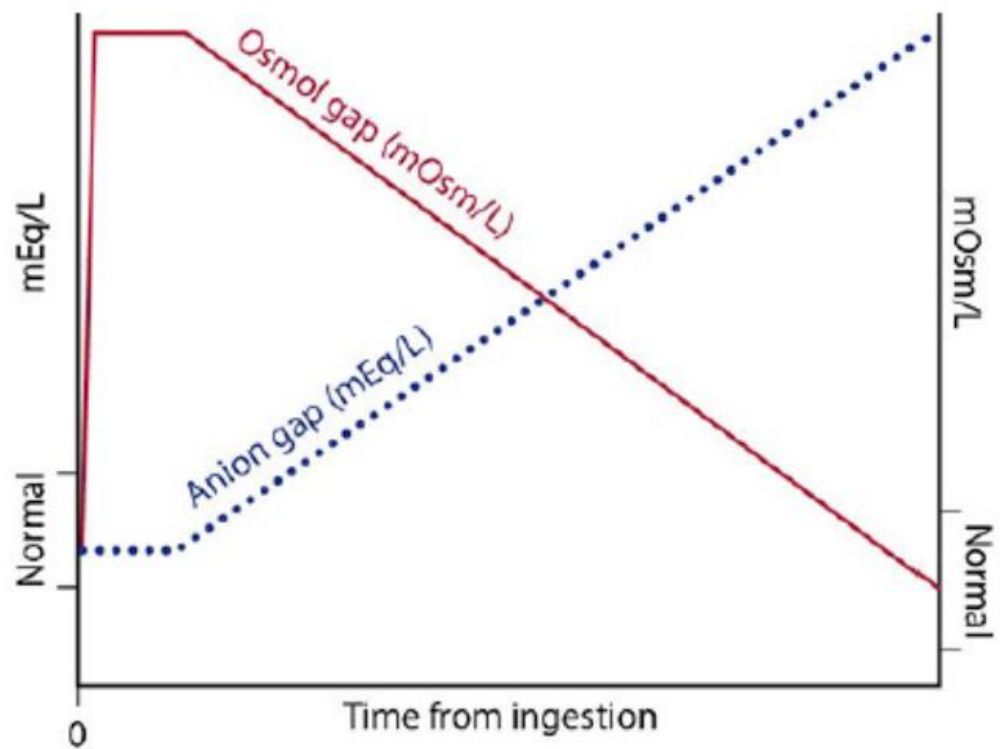
**BLOOD GAS** به لحاظ بررسی وضعیت اسیدوز و سنجش سطح لاکتات خون کمک کننده است.

## آنیون گپ و اسمولار گپ :

افزایش آنیون گپ ، هال مارک تشخیصی مسمومیت با الکل های سمی است . و با توجه به اینکه از زمان مصرف الکل تا بروز اسیدوز با آنیون گپ بالا ممکن است چندین ساعت طول بکشد ( در مورد مسمومیت با متانول بین ۱۶ تا ۲۴ ساعت ) عدم وجود این شرایط رد کننده ی مسمومیت با الکل سمی نمی باشد و حتی در هنگامی که غلظت اتانول خون بالا است و فرصتی برای متابولیسم متانول توسط آنزیم ADH وجود ندارد این زمان افزایش می باید .

اسمولار گپ نرمال بین ۱۴- تا ۱۰+ تعریف می شود و افزایش آن می تواند موید مسمومیت با الکل باشد .

روند افزایشی و کاهش اسمولار گپ و آنیون گپ در طی مسمومیت با الکل عکس هم دیگر می باشد به این دلیل که حضور الکل در بدن قبل از متابولیته شدن عامل افزایش اسمولار گپ می باشد در حالی که آنیون گپ حاصل تولید متابولیته های الکل در بدن است .



**FIGURE 106–4.** The reciprocal relationship of anion gap and osmol gap over time (hours). Note that patients presenting early may have a normal anion gap while patients who present late may have a normal osmol gap.

**در مسمومیت های اتفاقی و غیر عمدی بدنبال نوشیدن الکل اتانول آلوده به متانول؛ به دلیل بروز علائم تاخیری ممکن است تشخیص و درمان به تاخیر بیفتد و در اینصورت کوری و مرگ شایعتر می باشد**

سطح اتانول خون :

سطح اتانول خون یکی از فاکتور های مهم در بیمار مورد شک در تشخیص مسمومیت با الکل های سمی است .

غلظت اتانول خون برای محاسبه ی اسمولاریته نیاز است .

اتانول ماده ی انتخابی اولیه توسط آنزیم **ADH** است و لذا در غلظت بالای اتانول خون ( بیش از ۱۰۰ **MG/DL** ) همه ی آنزیم متوجه متابولیزه کردن آن می شود و بقیه الکل ها در این زمان متابولیته نمی شوند ، مگر اینکه اتانول چندین ساعت پس از الکل سمی مصرف شود .

## غلظت لاکتات :

مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول می تواند باعث افزایش سطح لاکتات خون شود ، فورمات تولید شده در پی متابولیسم متانول باعث متابولیسم بی هوازی در سلول ها و تولید لاکتیک اسید و تشدید اسیدوز می شود . همچنین در پی متابولیسم الکل ها نسبت  $\text{NADH/ NAD}^+$  افزایش می یابد و باعث تبدیل پیرووات به لاکتات می شود ، علاوه بر اینکه هیپوتانسیون و **MULTI ORGAN FAILURE** در مسمومیت های شدید می تواند باعث افزایش غلظت لاکتات شود ، در الکلیسم های مزمن دچار کمبود های غذایی ، کمبود تیامین می تواند در افزایش لاکتات سرم هرچند ناچیز نقش داشته باشد .

در مسمومیت با اتیلن گلیکول سطح گلیکولات با لاکتات ارتباط دارد .

مصرف پروپیلن گلیکول نیز باعث افزایش سطح لاکتات خون می شود .

سایر تست های تشخیصی :

افزایش قند خون ( بیش از  $140 \text{ MG/DL}$  در فرد غیر دیابتی ) ریسک مرگ در پی مسمومیت با متانول را افزایش می دهد.

کریستال های کلسیم اگزالات مونوهیدرات و دی هیدرات در مطالعه ی میکروسکوپی ادرار در بیماران دچار مسمومیت با اتیلن گلیکول یافت می شوند. برخی از برندهای ضد یخ حاوی مواد فلورسنت می باشند و ادرار بیمار در شش ساعت اول در نور لامپ **WOOD** فلورسنت است. حتی ترشحات گوارشی این بیماران نیز فلورسنت می باشد. همچنین در این بیماران سطح کلسیم و کراتینین خون نیز بایستی اندازه گیری شود .

انواع اختلالات در ریتم و امواج قلبی در پی مسمومیت با متانول ممکن است دیده شود .

درمان :

در ابتدا رعایت اصول اولیه 1-A ( AIRWAY), 2 – B ( BREATHING ), 3- C (CIRCULATION) انجام می شود.

در مسمومیت های شدید با توجه به سرکوب مغزی و کوما ، بسیاری از بیماران نیاز به INTUBATION و MECHANICAL VENTILATION پیدا می کنند .

واژودیلاتاسیون در پی مسمومیت با الکل ها و همچنین تهوع و استفراغ مکرر باعث هیپوتانسیون در این بیماران می شود و نیاز به مایع درمانی با کریستالوئیدها پیدا می کنند .

سم زدایی گوارشی با توجه به جذب سریع الکل ها و همچنین عدم اتصال الکل به شارکول ، اندیکاسیون ندارد . در بیماران اینتوبه ، تعبیه ی لوله ی معده ای و آسپیراسیون ترشحات و الکل های باقی مانده در GI به جلوگیری از جذب بیشتر و بهبود پروگنوز بیمار کمک می کند .

## مه‌ار عملکرد آنزیم الکل دهیدروژناز (ADH):

مهمترین بخش درمان مسمومیت با الکل های سمی ، مه‌ار آنزیم الکل دهیدروژناز به سبب جلوگیری از روند متابولیزه شدن و تولید متابولیت‌ه‌ای سمی آن ها در بدن است و بدین صورت فرصتی فراهم می شود تا الکل سمی به خودی خود یا به کمک دیالیز از بدن دفع شود .

میل ترکیبی اتانول به این آنزیم ۱۵-۲۰ برابر متانول و ۶۷ برابر اتیلن گلیکول می باشد و یکی از روش های سنتی درمان و مه‌ار سازی عملکرد ADH است.

در مراکز فاقد امکان مراقبت های ویژه برای این نوع درمان ، استفاده از اتانول خوراکی توصیه می شود .

فرم تزریقی اتانول به صورت محلول ۱۰ درصد از رگ مرکزی و محیطی قابل تزریق است و به دلیل احتمال بروز عوارض شدید تر شامل افت فشار خون ، سرکوب تنفسی ، سرکوب CNS، مستی ، گر گرفتگی ، هیپوگلاسمی ، هیپوناترمی ، پانکراتیت ، گاستریت ، در حین تزریق ، نیازمند بستری در ICU است .

## فومپیزول :

آنتاگونیست رقابتی **ADH** است و مزیت هایی نسبت به تجویز اتانول دارد ، بصورت هر ۱۲ ساعت و هر بار به مدت ۳۰ دقیقه تزریق طول می کشد ، نیاز به اندازه گیری سطح خونی ندارد ، باعث مستی و دیگر عوارض اتانول نمی شود و به بستری در تخت مراقبت های ویژه در حین تزریق هم نیاز نمی باشد و ازین لحاظ ارجح می باشد ولی هزینه ی درمان با آن بیشتر است که با توجیه عدم نیاز به پرداخت هزینه برای تخت **ICU** قابل جبران می باشد.

دوز تزریق فومپیزول به صورت **۱۵ MG/KG** دوز اولیه و سپس **۱۰ MG/KG** هر ۱۲ ساعت می باشد و به مدت ۴۸ ساعت یا بیشتر تجویز می شود. درمان تا زمانی ادامه می یابد که سطح سرمی الکل سمی به کمتر از **۲۵ MG/DL** برسد.

فشار خون و سرعت ضربان قلب در حین و پس از تزریق فومپیزول باید مونیتور شود . فومیزول در کودکان هم با همین دوز قابل تجویز است. تجویز فومپیزول در بیماران دچار الکلیسم مزمن ممکن است باعث بروز علائم ترک شود .

## همودیالیز:

درمان قطعی در بیماران علامتدار مسموم با الکل های سمی ، همودیالیز است .

همودیالیز ، الکل سمی و متابولیت‌های آن را از خون دفع می کند و همچنین به بهبود وضعیت اختلال اسید و باز در بیمار هم کمک می کند .

تصمیم برای انجام دیالیز بایستی بر اساس اندیکاسیون باشد و با توجه به عوارض دیالیز ، در صورتی که بیمار با تجویز درمان های سرکوب کننده ی **ADH** قابل درمان باشد از انجام همودیالیز صرف نظر می شود .

هر چند انجام دیالیز طول مدت نیاز به بستری و هزینه ی بیمار را هم کاهش می دهد .

در بیماران دچار درگیری ارگان های بدن ( کما ، تشنج ، **AKI**، اسیدوز شدید و مقاوم به درمان ، اسمولارگپ بالا )،همودیالیز انجام می شود.

## TABLE 106–2 EXTRIP Guidelines for Extracorporeal Treatment in Methanol Poisoning<sup>211</sup>

### Hemodialysis Recommended:

1. Severe methanol poisoning
  - a) coma
  - b) seizures
  - c) new vision deficit
  - d) metabolic acidosis
    - i) blood pH  $\leq 7.15$
    - ii) persistent metabolic acidosis despite adequate support measures and antidotes
  - e) serum anion gap  $\geq 24$  calculated by serum  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$
2. Serum methanol concentration
  - a)  $>70$  mg/dL in the context of fomepizole therapy
  - b)  $>60$  mg/dL in the context of ethanol treatment
  - c)  $>50$  mg/dL in the absence of an ADH antagonist
  - d) in the absence of a serum methanol concentration, the osmol gap may be informative
3. In the context of impaired renal function

### To optimize the outcomes of extracorporeal treatment:

4. Intermittent hemodialysis is the modality of choice in methanol poisoning. Continuous modalities are acceptable alternatives if intermittent hemodialysis is unavailable.
5. Alcohol dehydrogenase inhibitors and folic acid are to be continued during hemodialysis.
6. Extracorporeal treatment can be terminated when the methanol concentration is  $<20$  mg/dL and a clinical improvement is observed.

Modified with permission from Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med.* 2015 Feb;43(2):461-472.

هر چند همودیالیز توانایی حذف ایزوپروپیل الکل و استون از خون را نیز دارا می باشد ، ولی چون ایزوپروپیل الکل به ندرت باعث بروز عوارض شدید و اسیدوز مقاوم به درمان در بیمار می شود ، عوارض انجام همودیالیز در این بیماران نسبت به سود آن بیشتر است .

- همودیالیز باید با فیلتر درشت و جریان خون بیش از ۳۰۰ میلی لیتر در دقیقه تا زمانیکه PH سرم طبیعی و غلظت الکترولیت اولیه کمتر از ۲۵ MG / DL یا ۵ MMOL / L شود ادامه یابد. مدت زمان همودیالیز در ساعت را می توان با استفاده از فرمول

$$T = (-V \text{IN} (5/A)) / 0.06K$$

که در آن V کل آب بدن بر حسب لیتر، A مقدار اولیه الکترولیت بر حسب MMOL / L، و K برابر با ۸۰٪ میزان تصفیه اوره در دیالیز کننده بر حسب ML / MIN در حضور مقدار خاصی از سرعت جریان خون می باشند. این محاسبه تنها یک برآورد را ارائه می دهد، و شرایط بالینی بیمار نیز بر زمان همودیالیز تأثیر می گذارد. غلظت الکترولیت سرم و وضعیت پایه اسید باید همیشه در نزدیکی پایان همودیالیز و دوباره دو ساعت پس از همودیالیز بررسی شود تا بتواند کفایت درمان را تعیین کند.

در بیمارانی دچار مسمومیت شدید و یا نارسایی کلیه، بیش از یک بار همودیالیز ممکن است ضروری باشد. عملکرد کلیه اغلب طی یک دوره چند روزه تا چند ماهه در بیماران درمان شده، بهبود می یابد.

فومپیزول قابل دیالیز شدن است، و در حین همودیالیز تجویز آن باید به هر چهار ساعت افزایش یابد. اگر از دوز قبلی شش ساعت یا بیشتر گذشته باشد، در شروع همودیالیز نیز یک دوز اضافی باید تجویز شود.

اگر از اتانول برای مهار الکل دهیدروژناز (ADH) استفاده می شود، تنظیم دوز مناسب باید در زمان همودیالیز انجام شود و معمولاً دوز دو برابر می گردد .

دیالیز صفاقی و دیگر روشهای جایگزین فعالیت کلیه، در حذف الکلهای سمی و متابولیت های آنها کارآمد نیستند و توصیه نمی شوند.

## درمان های کمکی :

فولات و لکوورین سرعت کلیرانس فورمات را افزایش می دهند .

هنوز مشخص نیست که آیا مکمل تیامین (۱۰۰ میلی گرم داخل وریدی) یا پیریدوکسین (۵۰ میلی گرم داخل وریدی) در بیماران مسموم با اتیلن گلیکول سودی دارند یا نه، اما به طور روتین از هر دو استفاده می شود، به خصوص اگر وضعیت تغذیه ای بیمار مشکوک باشد.

تیامین سرعت متابولیسم اتیلن گلیکول به **KETOADIPATE** را افزایش می دهد و پیریدوکسین کمک به تبدیل آن به گلیسین و هیپوریک اسید می کند.

## خانم های باردار :

گزارش کیس مسمومیت با الکل در خانم باردار کم بوده است ، الکل از جفت عبور می کند و مسمومیت مادر با متانول می تواند برای جنین کشنده باشد. عوارض دیگر مثل کندی جفت و مالفورمیتی جنین در پی مسمومیت مادر با الکل های سمی نیز گزارش گردیده است.

بیشترین قربانیانی که به طور غیر عمد مواجهه می یابند سریعا پس از بلع، برای ارزیابی کلینیکی مراجعه می کنند و تظاهرات مشخص اسیدوز متابولیک یا شواهدی مبتنی بر اختلال عملکرد ارگان ندارند.

### توصیه ها :

رویکرد ایده آل، اندازه گیری سطح سرمی الکل (به جای اندازه گیری دوز جذب شده) و سپس تعیین وضعیت کلینیکی است. متاسفانه، این سطح سرمی در ساعات اولیه پس از بلع در دسترس نیستند و باعث ایجاد دوراهی بین تشخیص و درمان می شود. یک راه برای حل این مشکل (در زیر توصیف خواهد شد) قابل استفاده است به شرطی که معیارهای زیر وجود داشته باشند:

✓ بلع به صورت غیر عمد و در حجم کم صورت گرفته باشد.

✓ محصول دقیقا شناسایی شده باشد.

✓ بیمار بدون علامت (**ASYMPTOMATIC**) باشد.

✓ آنیون گپ و PH بیمار نرمال باشد.

✓ درمان با اتانول یا فومپیزول (**FOMPIZOLE**) شروع نشده باشد

اگر تمامی معیارها برقرار بودند، پزشک می‌تواند بیمار را تحت نظر گرفته و گازهای وریدی و الکترولیت‌ها را هر یک الی دو ساعت چک کند تا پیشرفت اسیدوز متابولیک یا افزایش آنیون‌گپ را بررسی کند. اگر اسیدوز طی ۸ ساعت بعد از بلع پیشرفت نکرد، مسمومیت سمی‌الکل رد می‌شود. مهارکننده‌ی الکل دهیدروژناز (ADH) فومپیزول یا اتانول نباید طی این دوره آغاز شود؛ زیرا چنین درمانی از پیشرفت اسیدوز جلوگیری می‌کند. حتی در بیمارانی که مقدار زیادی بلع داشته‌اند در نتیجه‌ی درمان با فومپیزول یا اتانول، پروتکل ذکر شده را نقض می‌کند. والدین پیش از مرخص شدن فرزندشان باید درباره‌ی شرایط نگهداری وسایل منزل و داروها آموزش داده‌شوند.

برای آن دسته از کودکانی که نشانه های مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول را نشان می دهند، تشخیص و درمان به همانگونه که در بالا برای بزرگسالان توصیف شد، انجام می شود.

مقالاتی با تجربه ی استفاده از فومپیزول، ایمن و موثر بودن آن در کودکان با دوز ذکر شده را تایید می کنند.

نوزادانی با اختلالات متابولیک ارثی مثل متیل ملانیک اسیدمیا، با علائمی مراجعه می کنند که نشان دهنده ی مسمومیت با اتیلن گلیکول و بالعکس است. پزشکان باید تست ارگانیک اسید را در تمام نوزادان با اسیدوز متابولیک توجیه نشده بررسی کنند.

زمانی که یک بزرگسال به خاطر نوشیدن الکل سمی تحت مراقبت قرار می‌گیرد پزشک باید احتمال وجود قربانیان دیگری که هنوز شناسایی نشده‌اند را نیز در نظر بگیرد.

منابع کمکی: مرکز های کنترل سم منطقه‌ای به صورت ۲۴ ساعته در طی ۷ روز هفته برای مشاوره دادن به بیماران بحرانی، کسانی که باید پذیرش شوند یا که وضعیت کلینیکی نامشخصی دارند، در دسترس همگان است.

علاوه بر این، بعضی از بیمارستان ها توکسیکولوژیست هایی برای راهنمایی های بالینی به بیماران دارند. منابعی که همیشه در دسترس هستند ، منابع ارزشمندی برای تشخیص و کنترل مسمومیت می‌باشند.

## نکات

- متانول و اتیلن گلیکول سریعا و به طور کامل پس از نوشیدن جذب می شوند؛ بالاترین غلظت الکل سرمی در کمتر از یک الی دو ساعت اتفاق می افتد.
- پزشک باید برای شناسایی منبع و ماهیت ماده ای که بیمار با آن مسموم شده تلاش کند؛ ایده آل ترین حالت پیدا کردن بطری حاوی عامل مسمومیت است. دانستن اطلاعاتی از قبیل اینکه، چه زمانی نوشیده شده، آیا اتانول نیز مصرف کرده و مقصود از مواجهه چه بوده است (اتفاقی، خودکشی یا سوء قصد) مهم است.
- شکایت هایی از قبیل تاری دید، اسکوٹوماتای مرکزی و نابینایی به دنبال مسمومیت با متانول شایع است. درد پهلو و هماچوری در مسمومیت با اتیلن گلیکول اتفاق می افتد. کما، تشنج، هایپرپنه و هایپوتنشن همگی اشاره به متابولیزه شدن بخش قابل توجهی از متانول و اتیلن گلیکول به اسیدهای سمی دارند.

شرایط نادری به جز مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول به صورت اسیدوز متابولیک شدید (  $\text{HCO}_3^- < 8$  )

(  $\text{MEQ/L}$  نمایان می شوند و بیشتر این وضعیت ها نماد مشخصی دارند (مثل صرع، شوک و روده ایسکمیک)

اسمولار گپ بالای غیر قابل توجه می تواند به نفع مصرف اخیر متانول، اتیلن گلیکول یا ایزوپروپیل الکل

باشد.

## خلاصه درمان

- قبل از هر کاری راه هوایی بیمار، تنفس و گردش خون را ارزیابی کنید؛ تهویه در اغلب بیماران دچار مسمومیت شدید نیاز می شود.
- بیماران مسموم با متانول یا اتیلن گلیکول در صورت اسیدوز شدید، PH سرمی زیر ۷.۳ نیاز به درمان با سدیم بی کربنات دارند. درمان را با یک تا دو میلی اکی والان بر کیلوگرم از سدیم بی کربنات به صورت تزریق وریدی شروع کنید.
- درمان با مهار کننده الکل دهیدروژناز (ADH) در هر بیماری که پزشک مشکوک به مسمومیت با متانول یا اتیلن گلیکول همراه با افزایش اسمولال گپ و اسیدوز است توصیه می شود.

اندیکاسیونهای تجویز آنتی دوت اتانول یا فومپیزول



بیمار با سطح سرمی متانول بالای ۲۰ **MG/DL**

در صورت وجود اسیدوز متابولیک

بیمار با شرح حال تایید شده بلع متانول و اسمولال گپ بیش از ۱۰ **MOSM/L**

بیمار با شرح حال مسمومیت متانول و با حدس بالینی قوی مسمومیت با بهمراه حداقل دو مورد از یافته های زیر:

اسیدوز متابولیک ( **PH<7.3**

با آنیون گپ بالا و یا اسمولال گپ بیش از ۱۰ **MOSM/L**

**HCO3< 20 MEQ/L**

✓ فولیک اسید و فولینیک اسید: موجب تسریع تبدیل اسید فرمیک به آب و دی اکسید کربن می شود.

**FOLINIC ACID (LEUKOVERIN); 1MG/KG, IV SLOW REPEATED Q6H ✓**

✓ دیس ریتمی مهمترین عارضه تزریق وریدی فولات میباشد. در صورت عدم دسترسی به فرم تزریقی اسید فولینیک میتوان قرصهای یک یا پنج میلی گرمی آن را بصورت کوبیده شده با همان دوز وریدی گاوآژ نمود.

فومپیزول  $15\text{MG/KG}$  به صورت داخل وریدی و سپس  $10\text{MG/KG}$  هر ۱۲ ساعت یک بار تزریق می شود.

اگر فومپیزول در دسترس نیست درمان با اتانول در شرایط مشابه توصیه می شود.

در افرادی که با متانول یا اتیلن گلیکول مسموم شده‌اند در صورتی که موارد زیر دیده شد توصیه می شود درمان شروع شود:

اسیدوز متابولیک بدون در نظر گرفتن سطح دارو.

افزایش سطح سرمی متانول یا اتیلن گلیکول مگر اینکه PH شریانی بالاتر از 7.3 باشد.

شواهدی دال بر آسیب نهایی ارگان (تغییرات بینایی، نارسایی کلیه)

✓ مقدار و نحوه ی تجویز الکل اتیلیک :

SERUM ETHANOL 10%

○ الف - اتانول وریدی : در صورت در دسترس بودن سرم الکل ده درصد تزریقی

• **LOADING DOSE: 8-10 ML/KG OF ETHANOL 10%, IV INFUSION OVER 20-30MIN**

• **MAINTENANCE DOSE: 1-1.4 ML/KG/H UNTIL SERUM METHANOL BECOME NEGATIVE**

• ب - روش گاواژ اتانول : تجویز الکل اتیلیک طبی رقیق شده با سرم قندی به نسبت یک به پنج . الکل 70 درجه موجود در بیمارستان بدون ماده تلخ کننده را بایستی رقیق نموده و برای بیمار بصورت دوز اولیه و سپس هر ساعت گاواژ کرد.

• **LOADING DOSE: 1ML/KG OF ETHANOL 96° IN 4-FOLD SERUM DW 5%, GAVAGE OR ORAL STAT**

• **MAINTENANCE DOSE: 0.2-0.6 ML/KG OF ETHANOL 96° IN 4-FOLD SERUM DW 5% /H GAVAGE /H UNTIL SERUM METHANOL BECOME BELOW 10MG/DL**

• نکته : مستی، کاهش سطح هوشیاری، دپرسیون تنفسی، هیپوگلیسمی (بخصوص در کودکان و بیماران دیابتی)، فلبیت محل تزریق و استفراغ از عوارض مهم تجویز اتانول می باشند.

## نکته‌ها

- **حین تجویز اتانول بایستی pH خون و گلوکز سرم بصورت مکرر اندازه‌گیری شود.**
- **در موارد مسمومیت متانول به دلیل نوشیدن مشروب آلوده به متانول، در صورتیکه سطح الکل اتیلیک خون بالا باشد به طریق زیر دوز الکل اتیلیک تجویزی محاسبه می‌شود:**
- **چنانچه سطح سرمی اتیلیک بین ۲۵-۵۰ باشد، نصف دوز اتیلیک محاسبه شده تجویز می‌شود.**
- **چنانچه سطح سرمی اتیلیک بین ۷۵-۵۰ باشد، ۱/۴ دوز اتیلیک محاسبه شده تجویز می‌شود.**
- **در صورت انجام همودیالیز بایستی میزان تجویزی اتانول دو برابر گردد.**

✓ اندیکاسیون های همودیالیز:

• 1- سطح سرمی متانول بالای 50MG/DL

• 2- مسمومیت شدید :وجود علائم بالینی مسمومیت شدید با هر میزان اسیدوز متابولیک

• 3- اسیدوز شدید مقاوم به درمان ( PH < 7.1 )

• 4- اختلالات مایع و الکترولیتی که به درمان پاسخ نداده باشد.

• 5- اسید فرمیک سرم بیش از 50 MG/DL

✓ اسیدوز شدید یک یافته شایع است و استفاده از مایع دیالیز همراه با بیکربنات برای درمان اسیدوز شدید در مسمومیت با متانول توصیه می شود.

✓ انجام همودیالیز اورژانس تا زمانیکه سطح متانول خون به صفر برسد و PH سرمی طبیعی شود ادامه یابد .زمان پیشنهادی برای هر نوبت دیالیز حداقل 4 ساعت می باشد.

✓ درمانهای علامتی و حمایتی

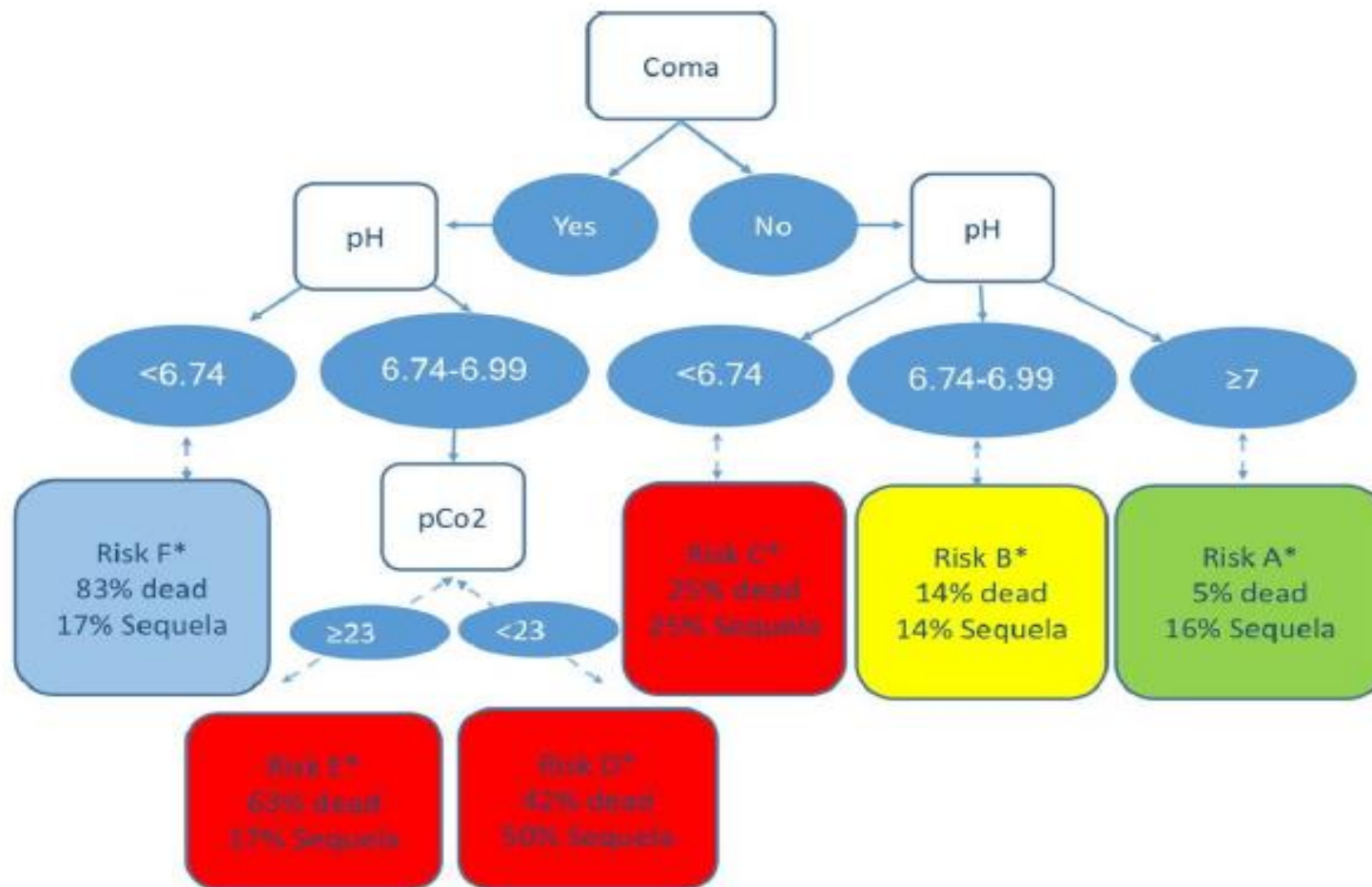
• مهار تشنج با تجویز داروهای بنزودیازپینی.

• اصلاح اسیدوز با تجویز بیکربنات سدیم وریدی با دوز بالا.

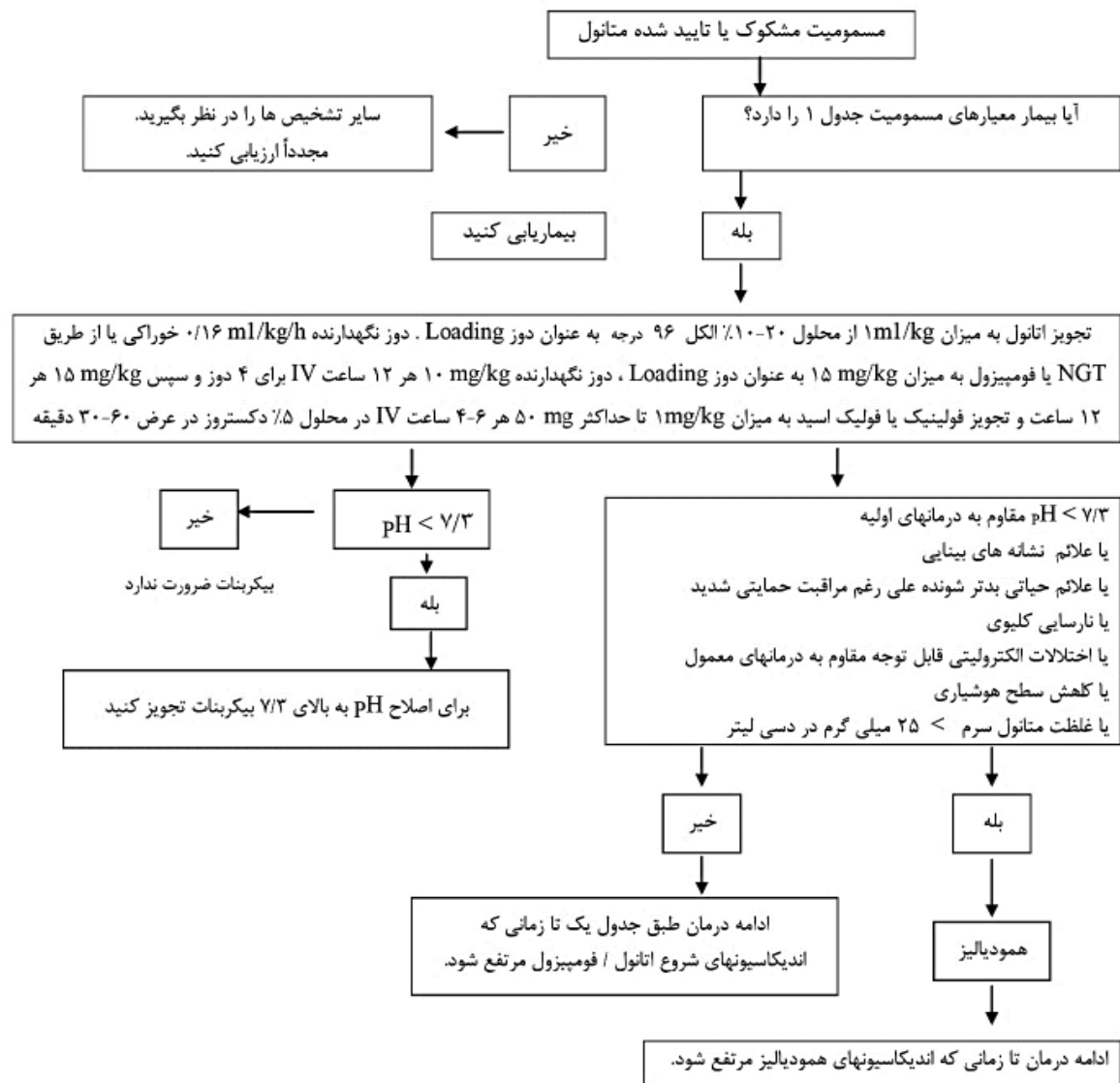
• اصلاح اختلالات الکترولیتی.

• درمان رابدومیولیز :تجویز مایعات کریستالوئید وریدی و در صورت اندیکاسیون تجویز بی کربنات سدیم.

✓ بیماران با علائم اختلال بینایی، اسیدوز و سطح سرمی متانول بالای 20 MG/DL نیاز به بستری دارند.



شکل ۱: الگوریتم مورد استفاده برای سناریوهای مختلف مسمویت با متانول با توجه به پیش‌آگهی و تعیین دیالیز بیماران در موارد همه‌گیری



شکل ۲: الگوریتم مدیریت درمان مسمومیت با متانول

Xenobiotic	Commercial Product	Use	Toxic Effects	Therapeutics and Evaluation
<b>Acids</b>				
Boric acid	Borax Sodium perborate Dobell solution	Antiseptic Mouthwash Eyewash Roach powder	Blue-green emesis and diarrhea Boiled lobster appearance of skin Central nervous system (CNS) depression; Kidney failure	Orogastric lavage Hemodialysis (rare)
<b>Alcohols</b> (Chaps. 76 and 106)				
Ethanol	Rubbing alcohol (70% ethanol)	Antiseptic Disinfectant	CNS depression Respiratory depression Dermal irritant	Supportive
Isopropanol	Rubbing alcohol (70% isopropanol)	Antiseptic Disinfectant	CNS depression Respiratory depression Ketonemia, ketonuria Gastritis/hemorrhage Hemorrhagic tracheobronchitis	Supportive Hemodialysis (rare)
<b>Aldehydes</b>				
Formaldehyde	Formalin (37% formaldehyde, 12%–15% methanol)	Disinfectant Fixative Urea-formaldehyde insulation	Caustic CNS depression Carcinogen	Orogastric lavage Hemodialysis Sodium bicarbonate Endoscopy Folinic acid
Glutaraldehyde <i>ortho</i> -Phthalaldehyde (OPA)	Cidex (2% glutaraldehyde) Cidex OPA (<1% OPA)	Sterilant Sterilant	Mucosal and dermal irritant Mucosal and dermal irritant	Supportive Supportive
<b>Chlorinated Compounds</b>				
Chlorhexidine Chlorates	Hibiclens Sodium chlorate Potassium chlorate	Antiseptic Antiseptic (obsolete) Matches Herbicide Disinfectant	GI irritation Hemolysis Methemoglobinemia Kidney failure Irritant	Supportive Exchange transfusion Hemodialysis
Chlorine Chlorophors (sodium hypochlorite)	Household bleach (5% NaOCl) Dakin solution (1 part 5% NaOCl, 10 parts H <sub>2</sub> O)	Disinfectant Disinfectant Decontaminating solution	Mild GI irritation	Supportive Endoscopy (rare)
<b>Ethylene Oxide</b>		Sterilant Plasticizer	Irritant CNS depression Peripheral neuropathy Carcinogen, mutagen	Supportive
<b>Mercurials</b> (Chaps. 46 and 95)	Merbromin 2% (Mercurochrome) Thimerosal (Merthiolate)	Antiseptic (obsolete)	CNS Kidney	Orogastric lavage, activated charcoal dimercaprol, succimer
<b>Iodinated Compounds</b>				
Iodine	Tincture of iodine (2% iodine, 2% sodium iodide, and 50% ethanol) Lugol solution (5% iodine)	Antiseptic	Caustic	Orogastric lavage Milk, starch, sodium thiosulfate Endoscopy
Iodophors	Povidone-iodine (Betadine) (0.01% iodine)	Antiseptic	Limited	Same as iodine
<b>Oxidants</b>				
Hydrogen peroxide	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3%—household H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%—industrial	Disinfectant	Oxygen emboli Caustic	Orogastric lavage Radiographic evaluation Endoscopy
Potassium permanganate	Crystals, solution	Antiseptic	Oxidizer, caustic, increased serum manganese	Decontamination Endoscopy
<b>Phenols</b>				
Nonsubstituted	Phenol	Disinfectant	Caustic Dermal burns Cutaneous absorption CNS effects	Decontamination: polyethylene glycol or water Endoscopy
Substituted	Hexachlorophene	Disinfectant	CNS effects	Supportive
<b>Quaternary Ammonium Compounds</b>				
Benzalkonium chloride	Zephiran	Disinfectant	Caustic	Endoscopy as needed

## **SUMMARY**

- **MANY OF THE MORE TOXIC XENOBIOTICS, SUCH AS IODINE, PHENOL, AND CHLORATES,**
- **ARE NO LONGER COMMONLY USED AS CLEANSERS BUT ARE STILL AVAILABLE IN SOME**
- **HEALTH CARE AND OCCUPATIONAL SETTINGS.**
- **FORMALDEHYDE EXPOSURES, THOUGH ALSO UNCOMMON, CAUSE SIGNIFICANT**
- **RESPIRATORY TOXICITY AND IS POTENTIALLY CARCINOGENIC.**
- **FREQUENTLY EMPLOYED ANTISEPTICS, ARE CHLORHEXIDINE,**
- **OCTYLPHENOXYETHOXYETHYL ETHER SULFONATE, AND MANY OF THE CURRENTLY USED**
- **QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS. IODINE, PHENOL, AND QUATERNARY**
- **AMMONIUM COMPOUNDS ARE CAUSTIC WHEN INGESTED.**
- **INGESTIONS OF THE IODOPHORS DO NOT USUALLY CAUSE SIGNIFICANT TOXICITY, BUT**
- **ABSORPTION THROUGH OTHER ROUTES PRODUCES SIGNIFICANT ADVERSE EFFECTS.**
- **INGESTION OF CONCENTRATED HYDROGEN PEROXIDE RESULTS IN LIFE-THREATENING**
- **INJURIES. BORIC ACID CAUSES A DERMATITIS.**

خسته نباشید