

بہ نام خدای که در این مرد  
سے ہے

Case study :

# Ethylene Glycol Toxicity

by Naeem Ravanbakhsh

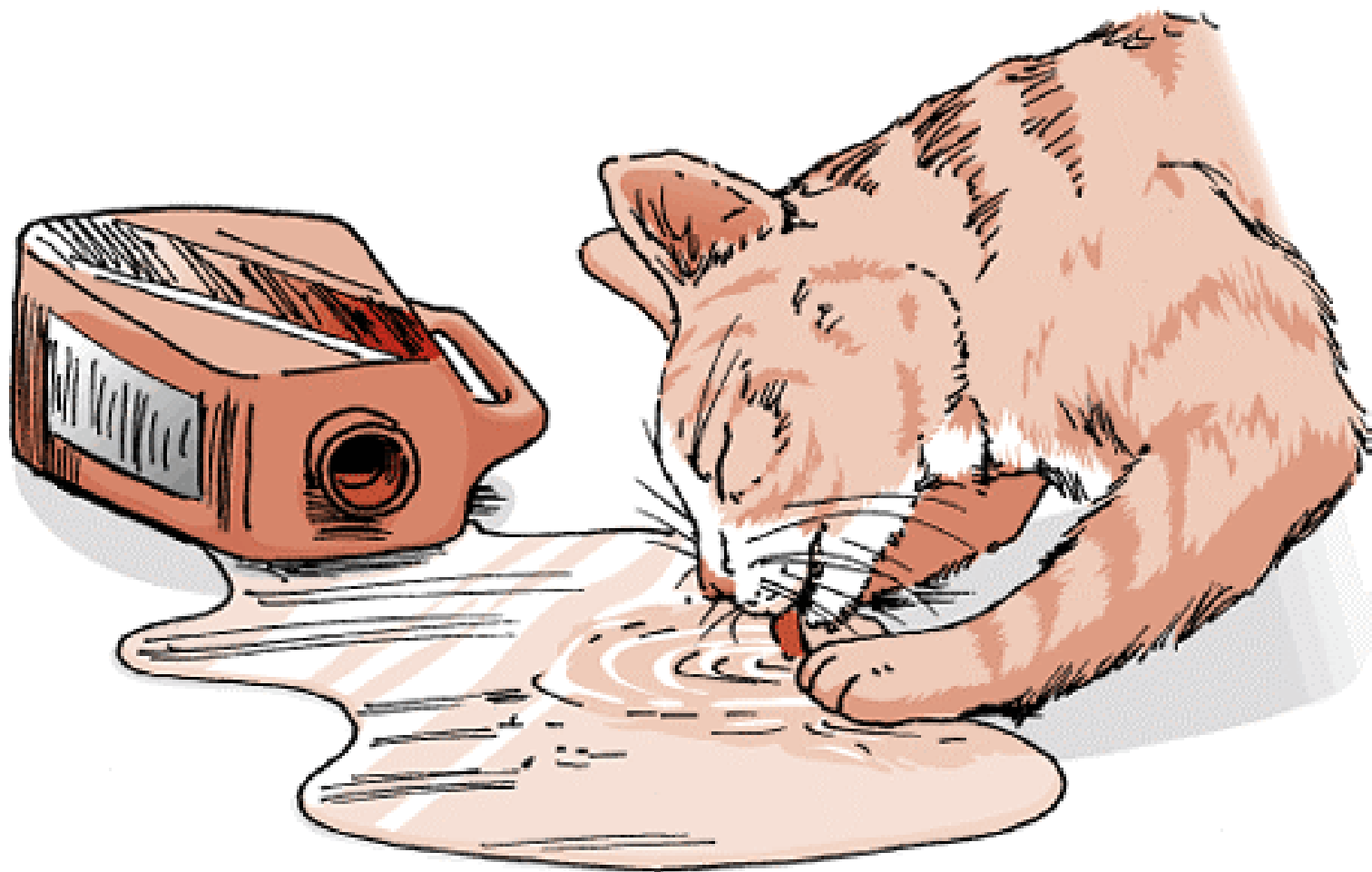
Observed by Dr Omid Mehrpour

بررسی مورد :

# مسمومیت با اتیلن گلیکول

نعیم روانبخش

زیر نظر : دکتر امید مهرپور



# معرفی بیمار

- مردی ۴۵ ساله مشکوک به بلع مقداری ضد یخ جهت ، توسط همسرش به اورژانس منتقل شده است. همسر بیمار ذکر می کند که بیمار تحت درمان افسردگی بوده است. قبل از مراجعه به اورژانس ، بیمار توسط همسرش در گاراژ خانه پیدا شده است درحالی که ظرف ضد یخ در کنار مریض بروی زمین افتاده بوده است. مریض به طور واضح خواب آلوده بوده و قادر به پاسخ گویی به سوالات نمی باشد.

# معرفی بیمار

سابقه بیماری ها ( PMH & DH ):

افسردگی ( بیمار تحت درمان با ترازودن بوده است)

معاینات بیمار ( Physical examination ):

مریض به طور واضح خواب آلوده بوده و قادر به پاسخ گویی به سوالات نمی باشد . در چک علائم حیاتی بیمار دیده شد که مریض تب نداشته و فشار خون ۷۲/۱۲۶ ، پالس ریت بیمار ۱۰۲ ضربه در دقیقه و ریت تنفس 24 beat/min دارد. پوست بیمار خشک و گرم و اندکی رنگ پریده بود. مردمک های بیمار ۳ میلی متر و مدور بوده و به نور واکنش می داد. یافته های بالینی بیمار به جز تاکی پنه بیمار نرمال بود.

- مداخلات و پاراکنیک :
- اندازه گیری گلوکز خون بیمار عدد ۱۰۸ را نشان میداد
- پالس اکس متری بیمار مقدار اشباع هموگلوبین ۹۷ درصد در هوای اتاق را نشان داد .
- مقدار الکتروولیت های سرمی بیمار و سطح کراتینین نرمال بودند.
- نوار قلب بیمار نرمال بود.
- **ABG** بیمار :  $PH = 7.30$  گزارش گردید. اسمولاریته محاسبه شده ی سرم بیمار ۳۰۸ میلی اسمول بود در حالی که مقدار اندازه گیری شده ی آن ۳۹۵ میلی اسمول در هر لیتر گزارش شد که مطرح کننده اسمولار گپ ۸۷ میلی اسمول است. مقدار سرمی کربن دی اکسید که ۱۷ میلی مول در هر لیتر گزارش شد.
- **U/A** بیمار نشان دهنده ی هماچوری و کریستال های سوزن مانند که مشخص کننده ی نوع کلسیم اگزالات بود دیده شد

## • تشخیص های افتراقی:

با توجه به شرایط بیمار ( اسیدوز متابولیک + اسمولار گپ + تاکی پنه ) و شرح حالی که همراه بیمار میدهد تشخیصهای افتراقی محدود میشوند که متناسب با شرح حال در نظر اول مسمومیت بیمار با ضد یخ ( اتیلن گلیکول ) مطرح است. شواهد دیگر از قبیل کریستالوری از نوع کلسیم اگزالات نیز میتواند این تشخیص را تقویت نماید. هر چند با توجه وضعیت منتال سرکوب شده میتوان به شرایطی از قبیل سروتونین سندرم و نورلپتیک ملیگننت سندروم فکر کرد که با توجه به نوع درمانی که بیمار میگرفته است (ترازودن) این تشخیص را میتوان مطرح نمود که به عبارتی میتواند مطرح کننده ی این موضوع باشد که شرایط بیمار ناشی از مسمومیت بیمار با ترازودن است هر چند عدم وجود علائمی مثل هاپراکسیا علائم کارکتریستیک نورولوژیک مثل رژیذیتی و کلونوس میتواند این تشخیص را زیر سوال ببرد. با توجه به شرایط بیمار و نتایج پاراکلینیکال برای بیمار درمان با فومپیزول با تشخیص مسمومیت با اتیلن گلیکول طبق نظر و تشخیص متخصص مربوطه آغاز گردید.

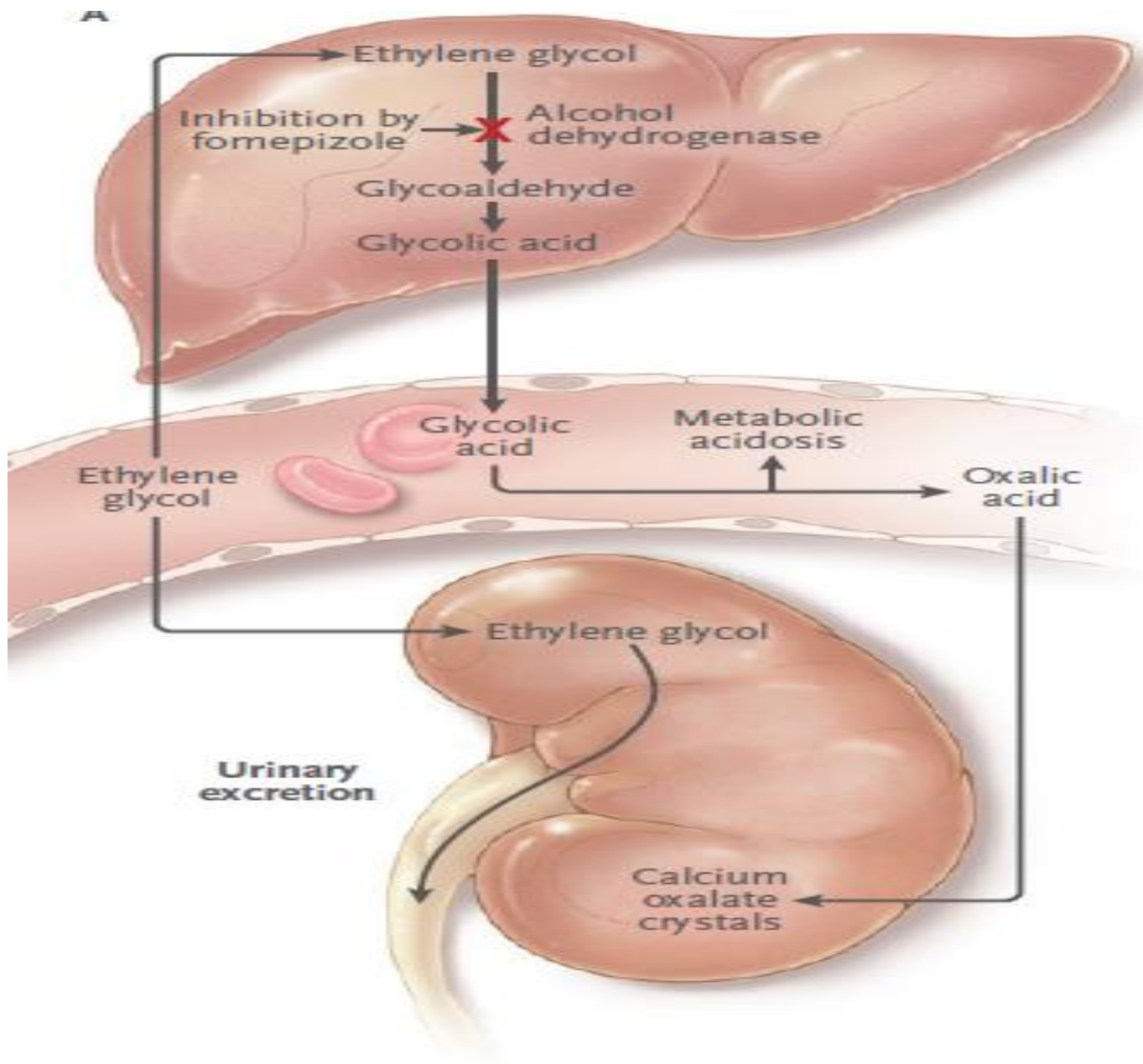


# مقدمه اختلال:

- مسمومیت با اتیل گلیکول یا معمولاً در مواردی از قبیل خودکشی ، **بلعیدن** تصادفی دیده میشود. در سال ۲۰۰۷ مرکز مسمومیت های ایالت متحده ۵۷۳۱ مورد گزارش مبنی بر مسمومیت با اتیلن گلیکول داشته است. (۱)
- اتیلن گلیکول به عنوان یکی از اجزای اصلی تشکیل دهنده ی ضد یخ شناخته شده که عامل اصلی مسمومیت با این ترکیب نیز شناخته میشود. ضد یخ معمولاً دارای **رنگی روشن بوده** و به واسطه ی حضور اتیلن گلیکول **طعمی شیرین** دارد. این ویژگی ها باعث شده است که این ماده به صورت تصادفی توسط کودکان نیز بلعیده شود. (۲)

# پاتوفیزیولوژی:

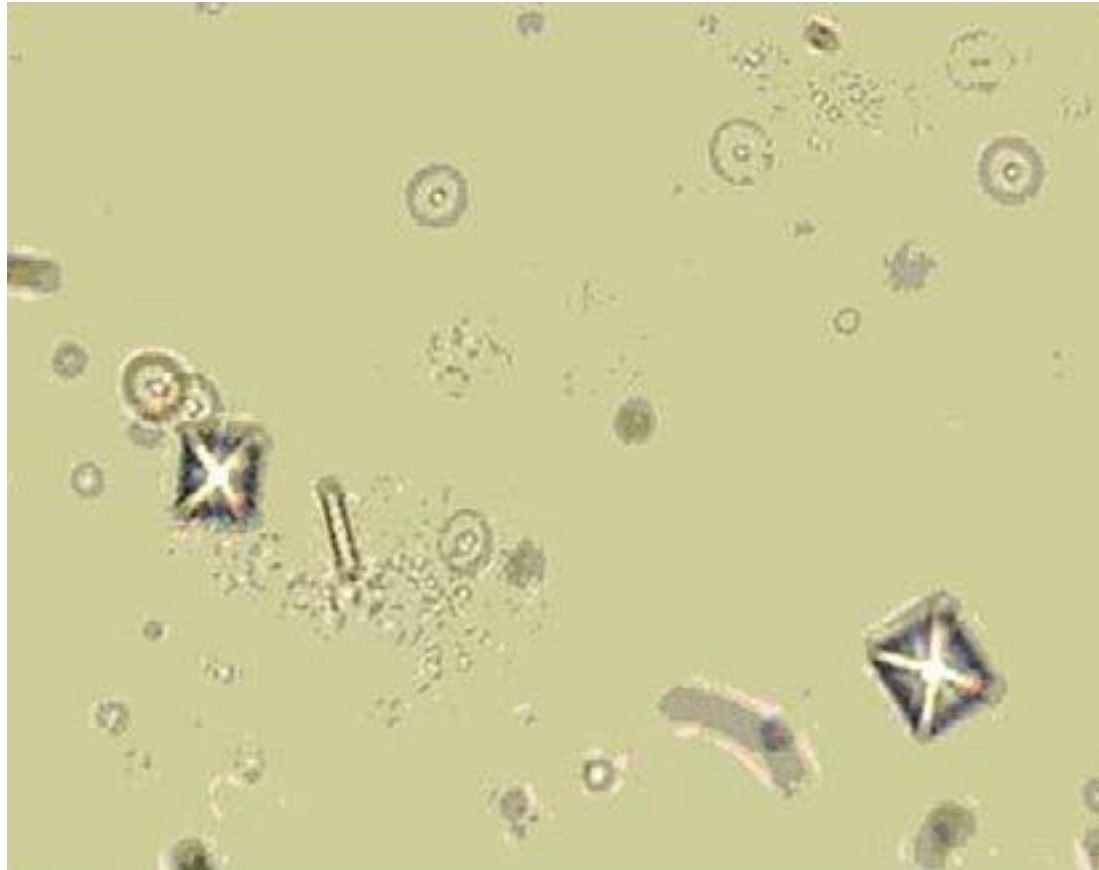
• اگرچه خود اتیلن گلايکول به تنهایی سمیت اندکی دارد اما متابولیزه شدن توسط کبد سبب اثرات سمی آن میشود (۴-۳). یکی از متابولیت های سمی حاصل **اگزالیک اسید** بوده که در اثر اتصال به **کلسیم یونیزه** در پلاسما سبب ایجاد **کلسیم اگزالات** شده که نشست این ماده در توبول های کلیوی زمینه ساز آسیب ناشی از آن خواهد بود (۴-۳). اسیدوز متابولیک شدید ناشی از آن نیز به واسطه ی **گلايکولیک اسید** ناشی از تجزیه آن خواهد بود. متابولیسم ماده ی ذکر شده به صورت اولیه در کبد توسط **آنزیم الکل - دهیدروژناز** صورت میگیرد.



# علائم بالینی و پاراکلینیکال:

- مسمومیت با اتیلن گلیکول در مراحل اولیه میتواند بدون علامت بوده که با گذشت زمان و متابولیزه شدن آن بیمار دچار افت سطح هوشیاری همراه با افزایش تعداد و عمق تنفس همراه خواهد شد. همچنین علامت کلاسیک پاراکلینیکال آن در مراحل اولیه یک اسمولار گپ در سرم بیمار است که به مرور به یک اسیدوز متابولیک شدید همراه با آنیون گپ بدل میگردد. همچنین در ادامه کریستالوری اگزالاتی و نارسایی حاد کلیوی نیز ایجاد میگردد. در موارد شدید تر هاپیو کالمی، نارسایی چند ارگان و مرگ را به همراه خواهد داشت. با توجه به نوع مسمومیت توجه به مدت زمان گذشته از بلع و مقدار ماده بلعیده شده نیز در هنگام شرح حال گیری حائز اهمیت تلقی میشود مضافا جهت اطمینان بیشتر از نوع مسمومیت بررسی ظرف محتوی آن نیز توصیه میگردد. (۶-۷)

envelope shaped



# بررسی های تشخیصی:

- اندازه گیری سطح سرمی اتیلن گلیکول : اندازه گیری سطح سرمی اتیلن گلیکول تشخیصی میباشد هرچند که امکان بررسی اورژانسی این ماده در بسیاری از مراکز درمانی مقدور نمیشود
- **اسمولاریته سرم:** از آنجایی که اغلب امکان بررسی سطح سرمی اتیلن گلیکول وجود ندارد اندازه گیری اسمولاریته سرم و مقایسه آن با مقدار محاسبه شده ی سرمی بیمار بسیار کاربردی است که وجود یک انیون گپ در باره ی مسمومیت با مواد الکلی تشخیصی است البته موارد دیگری از قبیل مسمومیت با آسپیرین، بیماری مزمن کلیوی، اسیدوز لاکتیک و . . . نیز باعث این گپ خواهند شد.
- $2(\text{Na}^+ \text{ level}) + \text{BUN level}/2.8 + \text{glucose level}/18 =$  (calculated osmolality)
- $(\text{osmol} [\text{measured}] - \text{osmol} [\text{calculated}]) = \text{osmolal gap}$

- **الکترولیت های سرمی:** در مراحل پیشرفته مسمومیت که شاهد اسیدوز متابولیک هستیم و همچنین جهت اصلاح اختلالات الکترولیتی در زمان دیالیز کاربردی است.
- **بررسی سطح کلسیم خون** همراه با اندازه گیری گازهای شریانی **خون** توصیه می‌گردد.
- **آنالیز ادراری :** حضور کریستال های کلسیم اگزالات نشانه سیر مسمومیت خواهد بود.
- **تصویر برداری:** به عنوان تشخیص کاربردی ندارد فقط در شرایط دیس پنه توصیه به انجام آن می‌گردد.
- **سایر ارزیابی ها:** با توجه به شرایط بیمار انجام الکتروکاردیوگرافی و سی اسکن مغز میتواند صورت پذیرد.

# درمان

- اولین قدم برای مواجهه با مسمومیت با اتیلن گلیکول بررسی بیمار از نظر راههای هوایی و برقراری یک مسیر وریدی جهت تزریق کریستالوئید میباشد. با توجه به خطر آسپیراسیون به واسطه ی افت سطح هوشیاری در این نوع مسمومیت توجه به راههای هوایی و در موارد شدید انتوباسیون توصیه میگردد.
- مانیتورینگ قلبی و گازهای شریانی
- در درمان این نوع مسمومیت **استفاده از شارکول فعال و لاواژ جایگاهی ندارد** چرا که این ماده بعد از بلع به سرعت از طریق مخاط روده جذب میگردد.
- اندازه گیری سطح سرمی الکتrolیت ها و در صورت دسترسی بررسی سطح سرمی اتیلن گلیکول نیز توصیه میگردد.



- **شروع مایع درمانی** به صورت انفوزیون وریدی ۲۵۰-۵۰۰ سی سی کریستالوئید در ساعت به منظور برقراری و افزایش کلیرانس کلیوی توصیه می‌گردد. در موارد شدید که سطح PH خون به زیر ۷.۲ رسیده است استفاده از بی کربنات نیز توصیه می‌گردد.
- **الکتروکاردیوگرام** در مراحل پیشرفته به واسطه اسیدوز متابولیک و همراهی با هایپوکالمی و افت سطح کلسیم سرم نیز مهم می باشد.
- جهت بررسی برقراری دیورز بیمار **سوند فولی** تعبیه گردد.
- در نهایت با توجه به شرایط بیمار درمان دارویی یا دیالیز برای بیمار آغاز گردد.

# درمان دارویی

- اتانول به عنوان یک سوبسترای رقابتی برای این الکل - دهیدروژناز شناخته میشود (۷) و به همین دلیل میتوان از آن به عنوان یک مهار کننده متابولیسم اتیلن گلایکول جهت از پاک کردن جز اصلی و متابولیت های آن بهره برد (۷-۸). هرچند اتانول فارماکوکینتیک نامنظمی دارد ولی میتواند باعث تغییر در منتال استاتوس، هایپوگلاسمی و ایجاد پانکراتیت نیز گردد. (۷)
- داروی فومپیزول نیز مهار کننده ی رقابتی الکل-دهیدروژناز بوده که از تشکیل متابولیسم های حاصله از اتیلن گلایکول و متانول جلوگیری میکند. (۷-۸) این ترکیب موثرترین اثر خود را در صورتی خواهد داشت که در سریعترین زمان ممکن به بیمار داده شود به خصوص قبل از ایجاد مقادیر موثر از متابولیت های حاصله. مطالعات متعددی اثر بخشی این دارو را در مهار آنزیم مذکور اثبات کرده اند. فموپیزول در سال ۱۹۹۷ به عنوان درمان مسمومیت با تیلن گلایکول و در سال ۲۰۰۰ برای متانول توسط FDA تایید شده است. (۹)

**Table 1. Criteria for the Initiation of Therapy in Patients with Known or Suspected Ethylene Glycol or Methanol Poisoning.\***

**Ethylene glycol**

Documented plasma concentration of ethylene glycol of  $\geq 20$  mg per deciliter (3.2 mmol per liter)

Or

Documented recent history of ingestion of toxic amounts of ethylene glycol and an osmolal gap of  $> 10$  mOsm per liter

Or

Suspected ethylene glycol ingestion and at least three of the following criteria:

Arterial pH level of  $< 7.3$

Serum carbon dioxide level of  $< 20$  mmol per liter

Osmolal gap of  $> 10$  mOsm per liter

Oxalate crystalluria

**Methanol**

Documented plasma methanol concentration of  $\geq 20$  mg per deciliter (6.2 mmol per liter)

Or

Documented recent history of ingestion of toxic amounts of methanol and an osmolal gap of  $> 10$  mOsm per liter

Or

Suspected methanol ingestion and at least two of the following criteria:

Arterial pH level of  $< 7.3$

Serum carbon dioxide level of  $< 20$  mmol per liter

Osmolal gap of  $> 10$  mOsm per liter

\* Data are from Barceloux et al.<sup>17</sup> and the American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning.<sup>27</sup>

**Table 2. Recommended Doses of Fomepizole for Ethylene Glycol or Methanol Poisoning.\***

For patients not undergoing hemodialysis

Loading dose: 15 mg per kilogram of body weight, followed by 10 mg per kilogram every 12 hr; after 48 hr, 15 mg per kilogram every 12 hr

For patients undergoing hemodialysis

Same doses administered to patients who are not undergoing hemodialysis, except that the drug is given 6 hr after the first dose and every 4 hr thereafter

\* All doses are administered intravenously over a 30-minute period. These regimens have been shown to maintain therapeutic plasma fomepizole concentrations both in patients undergoing dialysis and in those not undergoing dialysis.<sup>8,21</sup>

---

- در صورت وجود کرایتریای زیر توصیه می‌گردد بیمار به منظور جلوگیری از آسیب کلیوی شدید تحت دیالیز قرار گیرد: (۸)
- $\text{pH} < 7.25$
- Acute renal failure
- Ethylene glycol level  $>50$  mg/dL
- Serum glycolic acid  $>8$  mmol/L

# پروگنوز

- پروگنوز بستگی به فاصله ی شروع درمان از زمان بلع داشته و همچنین مقدار ماده ی بلعیده شده دارد. مطابق با آمار سالیانه مرکز کنترل مسمومیت آمریکا در سال ۲۰۱۲ مجموعاً ۸۶۴ مورد از مسمومیت ها منجر به عوارض ضعیف، ۳۸۵ نفر درگیر عارضه متوسط و ۱۳۴ نفر درگیر نوع شدید آن شدند همچنین ۱۱ مورد نیز مرگ گزارش گردیده است. (۱۰)

# References

- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2007 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System(NPDS): 25th annual report.
- Jacobsen D. Ethylene glycol and other glycols. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. Critical care toxicology diagnosis and management of the critically poisoned patient Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:869-79.
- Corley RA, Wilson DM, Hard GC, et al. Dosimetry considerations in the enhanced sensitivity of male Wistar rats to chronic ethylene glycol-induced nephrotoxicity.
- Guo C, Cenac TA, Li Y, McMartin KE. Calcium oxalate, and not other metabolites, is responsible for the renal toxicity of ethylene glycol. *Toxicol Lett* 2007;173:8-16
- Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999;340:832-8.
- Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;39:39-49.
- Jeffrey Brent, M.D., Ph.D. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning , *n engl j med* 360;21 [nejm.org](http://nejm.org) may 21, 2009
- [Guideline] Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Manoguerra AS, Booze LL, Woolf AD, et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005. 43(5):327-45
- Ghannoum M, Hoffman RS, Mowry JB, Lavergne V. Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial*. 2014 Jul. 27(4):395-401.
- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Dec. 51(10):949-1229