

Toksikolojik, Klinik ve Adli Tıp Yönleriyle Etilen Glikol Zehirlenmesi

Ethylene Glycol Poisoning with Aspects of Toxicological, Clinical and Forensic Medical: Review

Dr. Mahmut AŞIRDİZER,^a
Dr. Tuğba GÜRPINAR,^b
Dr. M. Sunay YAVUZ^a

^aAdli Tıp AD,
^bFarmakoloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mahmut AŞIRDİZER
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adli Tıp AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
masirdizer@yahoo.com

ÖZET Etilen glikol (EG) günümüzde başta antifriz olmak üzere günlük yaşamımızın pek çok alanında kullanım alanına sahip bir alkol olup, çok küçük miktarlarda alımı bile insan sağlığı için tehlike yaratmaktadır. Ülkemize ait istatistiksel verilere ulaşılacakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 40 ile 60 kişinin EG zehirlenmesi sonucu hayatını kaybettiği tahmin edilmekte; EG zehirlenmesine maruz kalanların dünya üzerindeki mortalite oranlarının yüzde 1 ile 22 arasında değiştiği bildirilmektedir. Genellikle ağız yolu ile alınan EG, dünyanın pek çok ülkesinde ilaçlara karışarak toplu ölümlere neden olmuştur. EG ile zehirlenmeler en sık kaza sonucu meydana gelmekte, onu intiharlar takip etmektedir. EG kullanılarak işlenmiş cinayetler ise nadir olarak bildirilmiştir. EG, deri ve solunum yolu ile zayıf olarak absorbe olmasına karşın, sindirim kanalından kolayca emilebilmektedir. EG kendisi toksik olmasa bile metabolitleri insan sağlığı için son derece tehlikeli olmaktadır. Bu metabolitler yaşam için tehlikeli olan metabolik asidoz tablosunun derinleşmesine, akut renal yetmezlik, akciğer ödemi, hipotansiyon ve koma gibi tabloların gelişmesine yol açmaktadır. EG zehirlenmesi tedavisinde klasik olarak etanol kullanılmış ise de, günümüzde tedavide 4-metilpirazolün uygulanması FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından kabul edilmiştir. EG zehirlenmesi sonucu ölen kişilerin otopsilerindeki en önemli bulgu ise beyin, kalp, akciğerler ve böbrekleri içeren çeşitli dokular da ve özellikle de proksimal böbrek tubuluslarında çökmüş bulunan kalsiyum oksalat kristallerinin gözlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Etilen glikol; zehirlenme; tarih; farmakokinetik; tedavi; otopsi

ABSTRACT Ethylene glycol (EG) is a widely used alcohol in our daily lives especially within antifreeze which intake even in very small quantities can be hazardous for the human health. Though we are unable to reach the statistics for Turkey, it has been estimated for USA that 40-60 people loose their lives every year as a result of EG intoxication and the mortality ratio of the EG related intoxication is between percent 1 to 22 worldwide. EG which is mostly taken orally caused holocausts in many countries all over the world by way of mixing with drugs. EG intoxication is mostly accidental but followed by suicides. Homicide with EG on the other hand is reported to be quite seldom. Although EG is weakly absorbed by inhalation and through the skin, its absorption through the digestive system is very easy. EG itself is not toxic however its metabolites are very hazardous for the human health. These metabolites deepen to the metabolic acidosis table and trigger the development of acute renal failure, lung edema, hypotension and coma tables. In the EG treatment, even used ethanol as a classical treatment method, 4-methylpyrazole approved by FDA (Food and Drug Agency) as treatment method of EG in today. The most important finding in the autopsy of the EG related intoxications would be the crystallized calcium oxalate sediments in tissues covering the brain, hearth, lungs and kidneys, especially in the proximal renal tubulus.

Key Words: Ethylene glycol; poisoning; history; pharmacokinetics; therapy; autopsy

TARİHÇESİ VE KULLANIM ALANLARI

Etilen glikol (EG) (= mono-etilen glikol; etan-1,2-diol; 1,2-etanadiol; 1,2-dihidroksiethan; etilen alkol; etilen dihidrat), doğada bulunmayan, etilen oksidin hidratasyonu ile elde edilen, ilk kez 1859 yılında Fransız kimyager Charles Wurtz tarafından hazırlanmış, $C_2H_6O_2$ ($HOCH_2CH_2OH$) formülüne, 62.07 g/mol moleküler ağırlığa, $-13^\circ C$ erime ve $197.6^\circ C$ kaynama noktalarına sahip, saf halde kokusuz, renksiz, berrak, uçucu olmayan, tatlı, şurup kıvamında ve sıvı şeklinde bir alkoldür.^{1,2} İkinci Dünya Savaşı sırasında, makinelerin soğutma işleminde kullanılmıştır.²

Günümüzde, uçaklardaki ve gemilerdeki soğutma sistemlerinde,³⁻⁵ araba, ev radyatörü ve havalandırma sistemi antifrizi olarak,¹⁻⁹ hidrolik fren sıvısında,^{2,7,8,10} araba ön camları ve jet motorlarında buz çözücü olarak,² bazı araba ön cam yıkama sularında,² yangın söndürücülerde,² polyester elyaf ve plastik madde üretiminde,⁸ alkolsüz içecekler için plastik şişe üretiminde,¹¹ ıstampa mürekkebi olarak,^{5,8} tükenmez kalemlerde,⁵ biyolojik doku ve organların düşük sıcaklıkta saklanmasında,¹² kondansatörlerin imalinde,¹³ basımevlerinde,⁵ doğal gaz üretiminde,¹⁴ bazı aşuların içersinde yer alması da imalatında,¹⁵ güneş enerji sistemlerinde,⁹ ev temizlik ürünleri ve deterjanlarda,^{2,7,8,16} boyalar, lake cilalar ve parlaticılarda,^{2,16} duvar kağıdı soyma işlemlerinde,¹⁷ pestisitlerde² ve kozmetik maddeler içersinde^{2,7,16} kullanılmaktadır. Etilen glikol monometil eter (EGME) ve Etilen glikol monoetil eter (EGEE) sıklıkla kullanılan EG ürünleri olup; dünya üretimi konusunda kesin bir veriye ulaşılamasa da, Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa ve Japonya'da yıllık 79.000 ton EGME ve 205.000 ton EGEE üretildiği bildirilmekte; Amerika Birleşik Devletleri'nde üretimin gerçekleştiği bu iş yerlerindeki 492.320 işçinin potansiyel olarak bu ürünlere maruz kaldığı tahmin edilmektedir.¹⁸

TOKSİK ETKİSİ

EG kendisi toksik olmasa da, metabolitleri toksik olan bir alkoldür.¹⁹ Ağız, deri veya solunum yolu ile solunan hava ile vücuda girebilmekte; ağızdan alımı son derece tehlikeli olmaktadır.⁸ EG; akut (15

günden az etkilenme), sub-kronik (15 gün ile 364 gün arasında etkilenme) veya kronik (365 günden fazla etkilenme) zehirlenmelere de neden olabilmektedir.⁵

EG'ün %95'lik solüsyonunun bir erişkin için minimum letal dozu, vücut ağırlığı esas alınarak, 1.4 ml/kg olarak kaydedilmektedir.⁵ Ölümün meydana gelebilmesi için, EG'ün ağız yolu ile minimum alınması gereken miktar 100 ml olarak tanımlanmakta;^{7,20} yapılan çeşitli araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, ölümle sonuçlanan olguların ağız yolu ile aldığı EG miktarının 150 ml-1500 ml (2.379 mg/kg-23.786 mg/kg) arasında değişmekte olduğu; buna karşın literatürde, ağız yolu ile 2000 ml'nin üzerinde antifriz aldıktan sonra yaşayan,²⁰ 3000 ml EG antifrizi aldıktan sonra hemodiyaliz sonrasında sekelsiz olarak iyileşen olgular da bulunduğu bildirilmektedir.²¹

Toksik etkinin görülmesi için gerekli EG kan düzeyinin 20-150 mg/dl;^{22,23} nefrotoksik etkinin görülmesi için gerekli EG kan düzeyinin 76 mg/dl;²² letal kan düzeyinin 30-430 mg/dl olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Ancak, düzenli olarak 27 mg/kg EG'e maruz kaldığı tahmin edilen uçak buz çözücüsü olarak çalışan kişilerde, böbrek veya diğer etkilerin görülmeyebildiği;²² bir şişe antifriz içtikten sonra yaşayan bir olguda, EG'ün kan düzeyinin 888 mg/dl olarak saptandığı;²⁴ yaşayan başka bir olguda, 1889 mg/dl EG kan düzeyi tespit edildiği de kaydedilmiştir.²¹

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 40-60 kişinin EG zehirlenmesi sonucu hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.⁷ Tüm zehirlenmelerin yaklaşık %0.3'ünün ve tüm zehirlenmeye bağlı ölümlerin %3'ünün EG zehirlenmesi sonucu meydana geldiği öngörülmekte;²⁵ Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Derneği Toksik Maruziyet Denetim Sistemi (American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System)'nin yıllık raporlarından yapılan aktarımlarda; 1998 yılında 6281 zehirlenme ve 27 ölüm; 2002 yılında 40 ölüm; 2007 yılında 4966 zehirlenme, 16 ölüm olgusunda EG'ün etken olduğu bildirilmektedir.^{7,25,26} Buna karşın, 1970-2000 yılları arasında Polonya'da yapılan bir araştırmada, EG ze-

hirlenmesine maruz kalanlar arasında mortalite oranının 1980'de %60, 1990'da %34.1, 2000'de %27.3 olarak saptandığı;²⁷ 2000-2002 yılları arasında Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir araştırmada, EG zehirlenmesine maruz kalanlar arasında mortalite oranının %9 olduğu;²⁸ Dünya üzerindeki EG mortalite oranlarının %1 ile %22 arasında değiştiği bildirilmektedir.²⁹ Literatür araştırmasında, EG zehirlenmesi etkilenme ve mortalite oranları ile ilgili Türkiye'de yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır.

ZEHİRLENME YOLLARI

Zehirlenmelerin bir çoğu renksiz, kokusuz ve berak bir madde olması nedeniyle su zannedilerek alımı sonucunda kaza orijinli olarak ortaya çıkmakta;⁷ ortada bırakılan antifriz gibi EG ürünleri, tatları nedeniyle çocukları cezbedebilmektedir.²⁵ 1997 yılında EG zehirlenmesine maruz kalanların 1548'inin çocuk olması ve bunlardan 826'sının 6 yaşın altında olması çocukların nasıl bir ciddi risk altında olduklarını göstermektedir.³⁰ Maraffa ve ark., EG ürünlerinin çok azının çocuk kilidi olan şişelerde pazarlandığını ve yine çok azının üzerinde tehlikeleri açık olarak anlatan etiketler bulunduğunu bildirmektedir.¹⁷ EG'nün tatlı tadı, sarhoş edici etkisi ve etil alkolden daha ucuz olması nedeniyle, bazen alkollü içeceklerde yasal olmayan şekilde, etanol yerine EG de kullanılabilir.^{20,31} EG ile ilk toplu ölümler 1937 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleşmiş;³² 1969'da Capetown'da (Güney Afrika) o tarihlerde yaygın ilaç sulandırıcısı olarak kullanılan di-etil glikol zehirlenmesi sonucu 8 çocuk ölmüş;³² 1986'da Hindistan'da 21 çocuk;³² 1990'da Nijerya'da 47 çocuk;³² 1990-1996 yılları arasında Bangladeş'te 236 çocuk;³² 1996 yılında Haiti'de en az 30 çocuk;^{33,34} 1998 yılında Hindistan'da 26 çocuk ilaçlar içerisine karışan EG nedeniyle hayatlarını kaybetmişti.³⁵ 2006'da Çin'de intavenöz uygulanan armillarisin-A preparatlarındaki, trimetilen glikol yerine, daha ekonomik olan dietilen glikolün kullanılması sonucu, 12 hasta yaşamını yitirmişti.³⁶

Tüm EG zehirlenmelerinin yaklaşık 1/8'ini EG'nün kasıtlı alımına bağlı zehirlenmeler oluşturmaktadır.²⁵ Kasıtlı EG alımlarının çoğunluğu ise in-

tihar amacıyla antifriz içilmesi şeklinde gelişmektedir.^{25,31,37-42} EG'nün cinai amaçlı kullanımını literatürde pek fazla yer almamıştır. İstisnai olarak, Porter ve ark. çoğunu intihar ve intihara teşebbüslerin oluşturduğu 41 olguluk serileri içerisinde bir cinayet olgusu tanımlamışlar;²⁶ Armstrong ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'nde, bakıcısı tarafından EG kullanılarak öldürülen 75 yaşındaki bir erkek olguyu sunmuşlardır.⁷ Shields ve ark. Kentucky'de yaptıkları bir otopsi çalışmasında, tüm intiharları kapsayan 2864 olgunun içerisinde, yalnızca 5 EG ile intihar olgusu (%0.17) saptadıklarını bildirmişlerdir.⁴¹

FARMAKOKİNETİĞİ

EG, deri ve solunum yolu ile zayıf olarak absorbe olmasına karşın, sindirim kanalından kolayca emilebilmektedir.^{2,8} Buna karşın, etilen glikol monoetil etilen asetatın, deriden emiliminin, solunum yolu ile emiliminden daha iyi olduğu bildirilmektedir.¹⁷ EG, ağız yolu ile alımını takiben, hızla barsaklardan emilmekte ve 1-4 saat içerisinde serumdaki seviyesi pik yapmaktadır.^{7,8,21} Solunum yoluyla maruziyetlerde de EG kan değerleri yükselmektedir.⁷ EG, proteinlere bağlanmayan, suda çözülebilen, yaklaşık 0.5-0.8 L/kg seviyelerinde olmak üzere tüm vücut sıvılarına eşit olarak dağılılabilen, 62 g/mol moleküler ağırlığa sahip bir alkoldür.^{2,21} EG'nün, vücuda girdikten sonra yaklaşık %80'i karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize olmakta; geri kalan kısmı ise böbrekler yolu ile atılmaktadır.^{2,7} Tedavi edilmeyen olgularda EG'nün yarılanma ömrü 3 ± 8 saattir.^{2,7,21} EG, "nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)" varlığında "alkol dehidrogenaz" ile glikol aldehite; glikol aldehit, "aldehit dehidrogenaz" ile glikolik asite (=glikolat=); glikolik asit, "laktat dehidrogenaz" ve "glikolik asit oksidaz" ile glioksolik asite, glioksolik asit ise "piridoksin" aracılığı ile glisine, "tiamin" aracılığı ile α -hidroksi- β -ketoadipata, oksalik asite ve formik asite dönüşmektedir.^{21,42-44} EG, kendisi toksik olmayıp;⁴⁵ glikolat seviyesinden itibaren ortaya çıkan metabolitler ve özellikle de glikolaldehit, glikolik asit, glikooksalik asit, formik asit ve oksalik asit toksik etkinin ortaya çıkmasında rol almaktadırlar.^{7,21,43,44} Bu metabolizma sırasında, glikolik asitin, glioksolik asite

dönüşümü nispeten yavaş olması, glikolik asit birikimine neden olmakta;^{8,43} biriken glikolik asit oksidatif fosforilizasyon gibi diğer metabolik yolları inhibe etmekte;⁸ anyon açıklığını artırarak metabolik asidoza neden olmakta ve asıl zehirlenme tablosunu ortaya çıkartmaktadır.^{2,21,42,46,47} Asidozun bir kısmı ise laktik asidoz ile ilgili olup; laktat, EG' ün aldehite dönüşümü sırasında, ortamdaki NAD'nin NADH'a dönüşmesi ve NADH'ın piruvatı laktata çevirmesi ile ortaya çıkmaktadır.^{8,21}

SEMPTOMLARI, KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

EG'ün serum seviyesi ile klinik tablo arasındaki ilişki sınırlı olup; hasta hastaneye ulaştığında, serum seviyesi düşük bulunsa bile, EG'ün metabolize olmaya başlamış olabileceği göz ardı edilmemelidir.²¹ EG'ün toksik metabolitleri, klinik olarak gözlemlenen multi-sistem organ lezyonlarından sorumludur.⁸ EG entoksikasyonunun klinik gelişimi genel olarak üç fazda incelenmekle birlikte;^{7,9,21,46} her zehirlenen kişinin bu fazları sırasıyla izleyeceği şeklinde bir kural bulunmamakta; etil alkol ve diğer alkol ve aldehitlerin varlığında, bu fazların gelişiminde gecikmeler görülebilmekte ve klinisyenlerin kafası karışabilmektedir.⁸

EG'ün ağızdan alımını takip eden ilk 30 dakika ile 12 saat arasındaki dönemde merkezi sinir sistemi depresyonuna bağlı olarak, etil alkol entoksikasyonlarında olduğu gibi, geveleyerek konuşma, öfori, aşırı sarhoşluk hali, baş dönmesi, uykuya eğilim; bazen, bulantı, kusmalar ve bayılmalar; bazen karın ağrısı, hipotansiyon; daha ciddi olgularda, bilinç kaybı, ataksi, nistagmus, refleks kaybı, miyoklonik hareketler, serebral ödem, koma ve solunum depresyonu, bazı olgularda ensefalopati, bazı olgularda ise akut baziller tıkanma ve beyin ölümünün klinik dönemini taklit eden nörolojik defisitler görülebilmekte;^{7,9,21,46,47} bu dönem 12 saatin sonunda EG'ün glikol aldehit ve glikol aside dönüşümü ile sona ermektedir.²¹ Etilen glikol zehirlenmesi başlangıçta etil alkol zehirlenmesini taklit etse de, bu hastalarda ağız kokusu alınmamaktadır.⁸ Özellikle bu dönemde hastanın sekelsiz döndürülmesi mümkün olup; eğer ciddi bir şekilde müdahalede bulunmazsa hasta kaybedilmektedir.^{42,48}

EG alımını izleyen 12-24 saat arasındaki ikinci fazda, kardiyopulmoner sistem belirtileri ön plana çıkmakta;^{21,42} hastada taşikardi, kan basıncında yükselme, kompensatuar takipne, "Kusmaul" solunumu, akciğer ödemi veya erişkin tip solunum sıkıntısı sendromu ve konjestif kalp yetmezliğinin eşlik ettiği metabolik asidoz, hipokalsemiye bağlı hiperrefleksi gelişebilmektedir.^{7,8,21,46} Köpeklerde EG'ün kardiyak sistem üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, 13 mg/kg olarak EG solüsyonu (antifiriz) verilerek yapılan elektrokardiyografi (EKG) gözlemlerinde, ilk 3 saat sonunda hafif olarak başlayan sinüs aritmisine, 6. saatte düzleşmiş T dalgalarının, 12. saatte sinüs ar-restinin, 24. saatte sinüs bradikardisinin eklendiği, 48. saatte ise taşikardi geliştiği gözlenmiştir.⁴⁹

EG'ün ağızdan alımını takip eden 24. saat ile 72 saat arasındaki faz, final dönemi olarak kabul edilmektedir.^{7,9,21,46} Bu dönem yan ağrısı, akut tubular nekroz, belirgin hipokalsemi ve renal yetmezlik bulguları ile karakteristiktir.^{8,9,21,42} Bu fazda, EG'ün akut ve sub-kronik renal toksitesisi, serbest olarak glomerüllerden filtre edilen ve daha sonra proksimal tubulus hücreleri tarafından geri emilerek saklanan, EG metabolitlerinin %2'sinden daha azını oluşturan oksalik asit metabolizması ile ilişkilidir.^{42,50} Oksalik asit (oksalat), proksimal tubulus hücrelerinde, kalsiyum oksalat monohidrat kristalleri şeklinde birikmekte; biriken kristalize kalsiyum oksalat monohidrat, proksimal tubulus hücrelerinde apoptozis ve nekrozlara; böbrek lümeninde oluşan kristal birikimi ise, idrar akımının fiziksel blokajına ve hidronefroza; sonuç olarak da oligoürik ve anürik akut renal yetmezliğe neden olmaktadır.^{8,21,45,50} Kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin birikimi yalnızca böbrek ile sınırlı kalmamakta; beyin, kalp, akciğer ve pankreas gibi organlarda da birikim gözlenebilmektedir.^{8,42,45} Kalsiyum oksalat aynı zamanda leptomenengial damarlarda çökerek kimyasal leptomenenjite ve pallidal hematoma neden olabilmektedir.^{42,51} EG zehirlenmesine maruz kalmış kişilerde aşırı hiperoksalürinin yanı sıra, hematüri ve proteinüri de izlenmektedir.^{8,45}

EG zehirlenmelerinde, kan serum değerlerinde belirgin değişiklikler meydana gelmektedir.

Arteryal pH ve serum bikarbonat veya glikolat seviyeleri ile klinik prognoz açısından sıkı bir ilişki bulunduğu belirtilmektedir.²¹ Glikolat seviyesinin artışına bağlı olarak metabolik asidozun geliştiği; oksalatın, kalsiyum oksalat şeklinde dokularda birikimi ile ilişkili olarak hipokalsemi ve hiperoksalemi gözlemlendiği bildirilmiştir;^{21,36,45} yüksek olasılıkla anemi ve lökosit proliferasyonuna yol açtığı kaydedilmiştir.³⁶ Nadiren pansitopeni ve lökositoz ile birlikte kemik iliği supresyonu da tanımlanmaktadır.⁸ Köpeklerde yapılan bir çalışmada, kan plazmasında yapılan ölçümlerde EG alımını takip eden 3. saatten itibaren, kalsiyum ve klor düzeylerinin deneyin sonlandırıldığı 48. saate kadar lineer bir şekilde düşüş eğilimi gösterdiği, potasyum düzeyinin yükselerek 24. saatte pik yaptıktan sonra azalmaya başladığı, sodyum düzeyinin ilk 3. saatte pik yapıp daha sonra normal seviyelere yaklaştığı belirtilmiştir.⁴⁹

EG zehirlenmesine maruz kalan kişilerde; bulantı, kusma, hematemez, kramplar, non-spesifik karın ağrıları, fokal mide mukozası kanamaları nadir görülebilecek gastrointestinal sistem bulguları olarak tanımlanmıştır;⁵²⁻⁵⁴ EG'ün mezenterik iskemiyeye yol açabileceği bildirilmiş ve bir EG zehirlenmesi olgusunda tedavi sonrası dönemlerde akut kolon iskemisi ve perforasyonu geliştiği kaydedilmiştir.⁵³

Karaciğerde kalsiyum oksalat birikiminin hasara yol açtığı, yağlı infiltrasyon ve parankimal nekroza neden olduğu,⁵³ etilen glikol monoetil etilen asetatın, hepatotoksik bir madde olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Yapılan bir çalışmada, doğada EG zehirlenmesine maruz kalmış 3 kazın doku örneklerinin incelenmesinde, karaciğer ve böbrek dokularında nitrotirozin ve iNOS immunoreaktifleri saptanmış; ciddi renal tubuler nekroza eşlik eden aşırı apoptozis beklenmedik bir bulgu olarak kaydedilmiştir.⁵⁵

EG alımından iki hafta kadar sonra ortaya çıkabilen kafa sinirlerindeki nöropatiler, geç bulgu olarak belirtilmektedir.⁸

Glikol eterler gibi endüstriyel solventler, hayvan deneylerinde gonodotoksin olarak tanımlanmış, 2-methoksietanol ve 2-etoksietanol gibi bile-

şiklerin hayvanlarda üreme sistemini etkilediği gösterilmiştir.⁵⁶

EG zehirlenmelerinde ölümlerin bir kısmı ilk faz sırasında görülse de, ölümlerin çoğu ikinci ve üçüncü fazda meydana gelmektedir.^{7,8,21,42}

TANISI VE AYIRICI TANISI

EG zehirlenmeleri, acil servis çalışanlarının karşılaştığı en büyük güçlüklerden biri olup; zehirlenme tanısının gecikmeksizin konulması ve tedaviye zamanında başlanması, mortalite ve morbidite oranlarını azaltacak; hastanın tedavisinde maksimum yarar sağlayarak tedavi maliyetini düşürecektir.⁵⁷⁻⁵⁹

EG zehirlenmesinin tanısı özellikle komada gelen, derin metabolik asidozu olan hastalarda; anamnez ve laboratuvar bulgularının uygun olması ile konulmaktadır.⁴² Tanının konulmasında, örneğin gaz kromatografisi gibi bir yöntemle serum EG düzeyinin belirlenmesi, altın standart olarak tanımlansa da; dünyadaki ülkelerin büyük bölümünde, özellikle de Türkiye'nin de içerisinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde, pek çok hastanede bu ölçümün yapılamaması ve ülkede mevcut toksikoloji laboratuvarları ile koordine olamamaları nedeniyle acil hastayı kurtarıcı sonuçlar alınamamaktadır.^{8,33,59-61} Bu nedenle, FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) ve Dünya Sağlık Örgütü, 1994 yılında, düşük maliyetli, güvenli, kullanımı kolay olan ince-tabaka kromatografisini özellikle ham materyallerdeki EG ve dietilen glikol saptanabilmesi için geliştirmeye çabalamışlardır.³³ Gaz kromatografisinin yaygın olarak kullanılamaması nedeniyle, EG alımının tespiti için yerine geçen başka testlerden faydalanılmaya çalışılmakta ise de; gerek tanı sırasında, gerekse tedavinin doğru şekilde yönlendirilmesi için zamanlı EG düzeyi ölçümünün gerekli olduğu belirtilmektedir.⁶¹

EG zehirlenmesinin tanısında kullanılan yöntemlerden diğerleri ise, kan kalsiyum düzeyinin, anyon açıklı asidozun (pH <7.0 ve bikarbonat düzeyi <7 mEq/L), osmolar açık ve laktat düzeyinin belirlenmesidir.^{21,58,62} Kanda oksalat düzeyi artışı ve kalsiyum seviyesinde düşüş gözlemlenebilir.⁸ Hastanın asidozda olup olmadığı saptamak için araştırılan

anyon açıkli asidozun belirlenmesinde, arteryel kan gazı incelemesi yapılarak, $[(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)]$ formülü ile hesaplama yapılmaktadır.^{21,46,63} Anyon açığı EG metabolize oldukça büyümekte ve kişinin bazal elektrolit dengesi, kişisel metabolizma hızı ve beraberinde enzim inhibitörü olan etil alkolün alınıp alınmadığı gibi faktörlere göre değişmekle birlikte, genellikle EG alımını takip eden 12 saatten sonra ortaya çıkmakta olup; EG alımının hemen sonrasında yapılan ölçümlerde, henüz EG glikolik aside dönüşmediği için, asidoz saptanamayabilmektedir.^{21,62,64} Bu nedenle, anyon açığının normal değerlerde olması, EG zehirlenmesini ekarte etmek için yeterli olmayacaktır.⁶⁴ Derin anyon açıkli asidoza neden olan diğer durumların; metanol, etanol, paraldehit, salisilat, demir, izoniazid, parasetamol, teofilin zehirlenmeleri; üremi, açlık, diyabetik ve alkolik ketoasidoz olduğu kaydedilmiştir.^{8,63}

Osmolar açık ölçümü, pek çok acil serviste ucuz ve yaygın ulaşımı nedeniyle, EG zehirlenmesi tanısının en önemli kriterlerinden biri olarak kullanılmaktadır.^{8,46,59} EG alımının hemen sonrasında, anyon açığının normal değerlerde bulunabilmesine karşılık, osmolar açık yüksek seviyelerde olup; EG'ün metabolize olması ile birlikte düşmektedir.⁶² Osmolar açık, çabuk hesaplanabilmesi ve 10 m Osm/kg seviyesinin üzerine çıkması ile birlikte etilen glikol, metanol, isopropanol, etilen oksit veya aseton entoksikasyonunu gösteren önemli bir delil olması nedeniyle değerli olarak kabul edilmekte ise de, hastaneye geç müracaat eden olgularda normal osmolar açık bulunabilmesi ve popülasyonda normal osmolar açık düzeyinin değişiklik gösterebilmesi nedeniyle duyarlılığı düşük bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, osmolar açık seviyesinin normal değerlerde olması, EG zehirlenmesini ekarte etmek için yeterli olmayacaktır. Keza osmolar açık, alkolik asidozun yanı sıra, diyabetik ketoasidoz ve dolaşıma ait şokta da yükselmekte, aminoasitler gibi endojen maddelerin varlığında yalancı yükselme görülebilmektedir.^{8,21,59}

Laktat düzeyinin yükselmesi, klinik tanının konulmasındaki faktörlerden biri olarak tanımlanmışsa da; kan gazı analizatörleri laktat elektrotlarının EG metabolitleri ile çapraz reaksiyona

girmesinin zehirlenme tanısını geciktirebildiği bildirilmektedir.^{65,66} Özellikle laktat metodu kullanan laboratuvarların, “yüksek oran” ikazını gördüklerinde, bunun muhtemel EG zehirlenmesine bağlı glikolik asit yüksekliği ile ilişkili olabileceğini düşünmelerinin yanı sıra, yüksek anyon açıkli metabolik asidozun bilinmeyen başka bir nedeni ile de ilişkili olabileceğini dikkate almalıdırlar.⁶⁷

EG zehirlenmelerinin tanısında gaz kromatografisinin yanı sıra gerek toksikoloji gerekse adli tıp laboratuvarlarında, yüksek çözünürlüklü nükleer manyetik rezonans tekniğinin (NMR) kullanılabilirliği; bu teknik sayesinde EG ve metanol zehirlenmelerinde ve çeşitli metabolik hastalıklarda, serum ve idrardaki anormal organik asit metabolitlerinin tespit edilebileceği,^{68,69} bu teknik ile bir analizde birden fazla toksik maddenin neden olduğu zehirlenmelerin belirlenebileceği bildirilmiştir.^{69,70}

EG zehirlenmelerinde, tanının erken konulabilmesi prognoz açısından önemli olup; taşınabilir i-STAT® laboratuvarının çok kolay ve çok çabuk (3-5 dakika içerisinde) ve çok küçük kan örneklerinden tanıya gitme imkanı sunduğu; böylece hasta başında klinik tanının doğrulanmasına ve daha hasta hastaneye ulaşmadan tedavinin başlanmasına imkan sunacağı belirtilmiştir.⁷¹

Hastaneye geç ulaşan EG zehirlenmelerinde, osmolar açık düzeyinin normal olması ve serumda EG saptanamamasına rağmen, ciddi akut böbrek hasarı saptanabilmektedir. Açıklanamayan ciddi akut böbrek hasarı ile karşılaşan klinisyenler, EG zehirlenmesi olabileceğini düşünerek, şüpheli olgularda böbrek biyopsi örnekleri ile oksalat nefropatisini desteklemelidir.^{58,62}

EG entoksikasyonunda, ağız yolu ile EG alımını takip eden 24 saat içerisinde, kan ve idrarda kalsiyum oksalat kristalleri görülmesi tipiktir.^{8,46,63} Kalsiyum oksalat kristallerinin beyin ve böbrek gibi organlarda birikimi mikroskopik olarak gösterilebilir.⁸ EG zehirlenmelerinde iki tip kalsiyum oksalat kristali görülmekte olup; halter şeklindeki monohidrat formu EG zehirlenmelerinde yaygın görülmekte ise de, büyük miktarda C vitamini alan veya üratan içeren gıdalarla beslenen kişilerin de idrarlarında monohidrat kalsiyum oksalat kristalleri

görülebilmekte; buna karşın, sekiz yüzeyle şekle sahip dihidrat formları, yapıları gereği yüksek oksalat konsantrasyonu gerektirdiğinden, EG zehirlenmeleri için daha spesifik olarak kabul edilmektedir.²¹

EG içeren antifriz zehirlenmesinin klinik tanısında kullanılan yöntemlerden biri, hastanın idrarının Wood ışığı altında incelenmesi ve floresan boyar maddesi katılmış antifrizin idrarda floresan verip vermediğinin gözlenmesidir.^{8,60} Ancak yapılan çalışmalar, floresan yokluğunun EG zehirlenmesini ekarte etmediği gibi, floresan varlığının da EG zehirlenmesi olarak kabul edilerek tedaviye başlanılmasının yanlış olacağını; böylece Wood ışığı kullanımının EG zehirlenmesi tanısında yeri olmadığını ortaya çıkarmıştır.^{60,72,73}

Tüm anlatılanlar ışığı altında, klinisyenler EG zehirlenmesi tanısını koyarken, olay yeri incelemesi bulgularını (antifriz şişesinin bulunması, psikiyatrik hastalık ve intihara teşebbüs öyküsü, intihar notu), klinik bulguları ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirmelidir.⁷¹

Klinik olarak, EG zehirlenmelerinin etil alkol zehirlenmelerine benzer bulgular gösterebileceği, ancak EG zehirlenmesine maruz kalan kişilerde alkol kokusunun alınmayacağı;⁷ ayırıcı tanıda diabetik ve alkolik ketoasidoz, üremi, laktik asidoz, aspirin ve metanol zehirlenmeleri gibi klinik antiteler ile karışabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.⁴²

TEDAVİSİ VE PROGNOZU

EG tedavi yöntemi, metanol zehirlenmelerine benzer bir yol izler.^{43,63} Resüsitasyon, stabilizasyon ve dekontaminasyon tedavi sürecinin ilk hedeflerini oluşturmaktadır.⁴³ EG zehirlenmesindeki bu tedavi süreci; toksik metabolit oluşumunun engellenmesi için, alkol dehidrogenaz (ADH)'ın inhibisyonu; bikarbonat ile asidozun ayarlanması; zararlı metabolik seyirin değiştirilmesi için, folat, tiamin ve pridoksin gibi özel enzimatik kofaktörlerin kullanımını ve hemodiyaliz ile toksin ve metabolitlerinin uzaklaştırılması prensibine dayanmaktadır.^{43,58} Gastrointestinal irritasyon bulguları yanı sıra ataksi, konvülsiyon, koma, kardiyovasküler sorunlar ve

böbrek yetmezliği gelişebileceğinden ve bu semptomlar etilen glikol alımından 3 gün sonrasında kadar çıkabileceğinden, hastaların yoğun bakım ünitelerine yatırılarak takip edilmesi uygundur.⁷⁴

Yazarlardan bazıları EG'ün ağızdan alımını takip eden ilk 1-2 saat içerisinde gastrik lavajın yararlı olabileceğini önerirlerken,^{43,48,58} bazı araştırmacılar, EG emiliminin midede ilk 30 dakikadan sonra başlaması nedeniyle gastrik lavajın yararlı olmayacağını belirtmişlerdir.^{21,75} Gastrik lavaj sırasında, standart nazogastrik tüpler yerine, "Ehrlich" tüpünün kullanımının ve hızlı absorpsiyondan kaçınmanın, muhtemel aspirasyon riskini azaltacağı vurgulanmış; aktif kömür uygulamasının ve müshil kullanımının, farklı ilaç entoksikasyonunun söz konusu olmadığı durumlarda, yararlı olmayacağı bildirilmiştir.^{21,43,58}

EG'ün agresif tedavisinde bikarbonat verilmesi esastır.⁵⁸ EG metabolitleri her saat aşırı asit birikimine neden olmakta olup, bunlardan bir kısmı bikarbonat ile kontrol altına alınabilirken, diğerleri bikarbonat ile kontrol edilememekte ve bikarbonata dirençli ciddi metabolik asidoz tablosunu ortaya çıkartmaktadır.⁴³ EG zehirlenmelerinde, serum pH seviyesinin 7.3'ün altına inmesi, sodyum bikarbonat verilmesinde endike olup;^{21,43} bikarbonat merkezi sinir sisteminden formik asitin uzaklaştırılmasına ve iyonları tutarak böbrek yolu ile atılımın hızlanmasına neden olmaktadır. Yüksek doz bikarbonat kullanımı gerektiğinde, hipernatremi ve akciğer ödemi riski akılda tutulmalıdır.⁴³ Hipokalsemi, kardiak QT intervalinin uzamasına neden olarak hastanın kötüleşmesine neden olacağından alkali tedavisi değerlendirilmeli;⁵⁸ ancak, asemptomatik hipokalsemi, kalsiyum yüklenmesi ile birlikte, kalsiyum oksalat formasyonunu artırma riski bulunduğundan tedavi edilmemelidir.^{21,58}

Stabilizasyon sürecinde, solunum yolunun açık tutulması, sıvı takviyesi, standart antikonvülsanlar ile nöbetlerin kontrol altına alınması, kan basıncının korunması ve böbrek fonksiyonlarının devamlılığının sağlanması gerekli olup;^{21,48} hastanın sıkıntılarını hafifletmek için dekstroz, oksijen, naloksan ve tiamin verilmelidir.⁴³ EG zehirlenmelerinde, özellikle tiamin ve pridoksin eksikliği bu-

lunan alkoliklerde, tiamin (100 mg/gün) ve pri-doksin (100 mg/gün) verilmesi, oksalik asit oluşu-munu azaltacak ve toksik metabolitlerin ortaya çı-kışını azaltacaktır.^{43,58} Zorlu diürez uygulanması, miksiyon oranı ve özellikle böbrek hasarı gelişmiş hastalarda akciğer ödemi gelişim riski üzerinde önemli bir katkı sağlamamaktadır.⁴³

Etanol ve fomepizol (4-metilpirazol, 4-MP) hepatik oksidasyonu engelleyip ADH'ı inhibe ede-rek EG metabolizmasını yavaşlatmakta,^{8,21,44,48,76} EG'ün yarılanma ömrünü 15-20 saate (ortalama 17 saate) kadar uzatmaktadır.^{8,21} Etanol'ün 100-200 mg/dl'si (ortalama 100 mg/dl, çocuklarda intrave-nöz olarak 30 dakikadan fazla sürede 2 mg/dl) ve 4-MP'ün 15 mg/kg yükleme dozu ve 48 saat bo-yunca 12 saatte bir 10 mg/dl'lik, 48 saatten sonra her 12 saatte bir 15 mg/dl'lik idame dozu (çocuk-larda intravenöz olarak 30 dakikadan fazla bir sü-rede 15 mg/kg başlangıç ve 12 saatte bir 10 mg/kg idame dozu) bu etki için yeterli olarak tanımlan-mıştır.^{21,43,44,58,75,76} Etanol ve 4-MP oral ya da intra-venöz yolla uygulanmaktadır.^{43,44,48}

EG'ün standart ve geleneksel tedavisinde, eta-nol önemli bir yer tutmuştur.⁷⁶⁻⁸⁰ ADH'nin etanole afinitesi, EG'den 100 kez fazla olup; etanol varlı-ğında ADH reseptörleri hızla etanole bağlanarak doygun hale gelmektedir.^{43,76} EG tedavisinde yük-sek doz etanol kullanımı gerekmekte olup; bu sı-rada etilen metabolizması kinetiğinin tahmin edilememesi sonucunda etanol entoksikasyonu ge-leşebileceğinden, hedeflenen tedavi seviyesini be-lirlemek için serum alkol düzeyleri başlangıçta 1-2 saatte bir, ilerleyen dönemlerde ise 2-4 saatte bir düzenli şekilde izlenmelidir.^{21,43,44} Özellikle alkolik veya uzun süre tedavi gerektiren diyaliz hastala-rında etanolün daha yüksek doz kullanılmasına bağlı olarak hepatotoksitenin artabileceği ve hi-poglisemi gelişebileceği, dirençli durumlarda he-modiyaliz uygulanması gerekeceği dikkate alınma-lıdır.^{21,43,44} İntravenöz etanol tedavisi sırasında, fle-bitler ve aşırı sıvı yüklemesi, oral etanol tedavisi sı-rasında, gastrointestinal bozukluklar gelişebil-mekte, etanol tedavisinin sistemik etkileri sonucu merkezi sinir sistemi depresyonu, karaciğerde yağlı infiltrasyon, hipoglisemi, solunum depresyonu ve aspirasyon görülebilmektedir.^{21,76} Etanol tedavisine

başlanabilmesi için, öykünün bulunması, klinik tablo ve laboratuvar kanıtlarının EG zehirlenmesini göstermesi gerekmekte olup; klinik uygulamalarda sıklıkla ayırıcı tanı yapılmadan ihtiyati olarak eta-nol tedavisine başlanması bir hata olarak görül-mektedir.⁴³ Üstelik etanol tedavisi, tedavi sürecinde düzenli etanol seviyesi ölçümüne ve doz ayarlama-sına gerek göstermesi nedeniyle ucuz da değildir.⁷⁶

Etanol tedavisinin bu olumsuzlukları karşı-sında yeni bir tedavi yöntemi aranmış, erken çalış-malarda pirazol'ün iyi bir ADH inhibitörü olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş ise de, kemik iliği, karaciğer ve böbrek toksisitesi nedeniyle klinik uy-gulamada kullanılamamıştır.⁷⁶ Buna karşın 4-MP, hızlı bir etkiye sahip olması, etanol ile tedavide gö-rülen sarhoşluk ve hipoglisemiye neden olmaması, doz aşımını önlemek amacıyla düzenli etanol sevi-yesi ölçümüne ihtiyaç göstermemesi, plazma dü-zeyi ölçümüne gerek bulunmaması, yarılanma ömrünü daha fazla uzatması, ciddi yan etkilerinin bulunmaması, son organ hasarlarını azaltması, di-yaliz ihtiyacını azaltması veya ortadan kaldırması nedeniyle günümüzde yetişkinler için FDA tara-fından onaylanmış tercih edilen bir tedavi yön-te midir.^{21,43,44,71,76-79,81-83} Yapılan çalışmalarda, 4-MP'ün EG zehirlenmesine maruz kalan çocuk-larda ve bebeklerde de 4-MP seviyesi ölçülmek kaydıyla güvenli olarak kullanılabilceği belirtil-mektedir.^{75,84,85}

4-MP'ün yan etkileri arasında, baş ağrısı, dö-küntü, taşikardi, anksiyete ve baş dönmeleri sa-yılmakta ise de, bunların 4-MP'den çok, alkol alımına bağlı olarak meydana gelmesinin daha muhtemel olduğu bildirilmektedir.⁷⁶ Güneş ve ark.nın köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, deneysel olarak EG entoksikasyonuna maruz bı-rakılan köpeklerden ilk grubuna 4-MP, 2. gruba etanol tedavisi uygulanmış; etanol verilen grupta şiddetli oranda MSS depresyonu bulunması, bu nedenle köpeklerin su tüketimini azaltarak hid-rasyon dengesini sağlayamamaları, daha yoğun iş gücü gerektirmesi, idrarla EG' ü yeterince atama-maları ve histopatolojik bulgular nedeniyle 4-MP'nin etanole göre daha üstün bir antidot olduğu gösterilmiştir.⁸⁶

4-MP'ün etanol tedavisine göre sayılan üstlülükleri ve 4-MP ile tedavi yönteminin, etanol ile uygulanan tedavi yönteminden ucuz olması nedeniyle,^{76,81} etanol tedavisinin demode olduğu belirtilmekte olup,⁸¹ araştırıcılar, 20 mg/dl'den yüksek alkol seviyesi bulunan, metabolik asidozlu (bikarbonat seviyesi < 20 mRq/L) veya idrar-serum osmolar açık seviyesi 10 mOsm/L'den büyük olan EG ve metil alkol entoksikasyonlarında, 4-MP'ün kullanımını önermektedirler.⁷⁶ Buna karşılık Wallmann ve ark., 4-MP'ün yapılan iki çalışmada, EG zehirlenmesi tedavisinde hastaların hemodiyalize gitmesini önlemediğini bildirmektedirler.⁸⁷

Pounjafar ve ark., EG zehirlenmesine maruz kalmış şıçanların 1-2, butandiol ile tedavilerinde oldukça etkin ve güvenilir sonuçlar aldıklarını kaydetmişlerdir.⁸⁸

Metabolik asidoz tablosu kötüleşen, akut renal yetmezlik, akciğer ödemi, hipotansiyon ve/veya koma tablosu gelişmiş, EG seviyesi 4.03 mmol/L'den veya 50 mg/dl'den yüksek hastalarda, EG'ü ve toksik metabolitlerini ortadan kaldırmak için hemodiyaliz gerekmektedir.^{21,43,48,58,62,71} Hemodiyaliz EG ve metabolitlerinin temizlenmesinde oldukça etkili olup; EG'ün klirens hızı 200-250 cm³/dakika'dır.^{21,58} Keza 4-MP'ün, hemodiyaliz sırasında da 4 saatte bir düzeyi kontrol edilmek kaydıyla EG ve metanol zehirlenmelerinde kullanılabilceği,^{21,89,90} diyaliz sırasında 4-MP'ün seviyesinin geliştirilen bir gaz kromatografisi yöntemi ile ölçülebileceği bildirilmektedir.⁸⁴

Gebe kadınlar üzerinde EG tedavisi ile ilişkili anekdotlar sınırlı olup; bunlara göre, standart etanol tedavisinin fetal gelişim üzerinde bir ters etkisi bulunduğunun kanıtı bulunmamaktadır.⁴³

Klinik gelişimde, koma veya nöbetler bulunan ve serum pH düzeyi 7.0'den düşük hastalarda ölüm riskinin arttığı, uzayan asidoza rağmen acil diyaliz uygulanmayan hastalarda nörolojik sekellerin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir.⁹¹ EG zehirlenmesi sonucu oluşan böbrek hasarının, anüri gelişen hastalarda birkaç ay içinde düzelebildiği belirtilmektedir.²¹

POSTMORTEM BULGULAR VE EG ZEHİRLENMESİNİN ADLİ TIP AÇISINDAN ÖNEMİ

Hekimler genel olarak zehirlenme kuşkusunu bulunan olgularda her bir olay türüne göre daha farklı ve dikkatli bir tutum göstermelidir.⁹² EG zehirlenmesine bağlı ölümlerde postmortem tanı; olay yeri inceleme bulgularının, klinik öykünün, otopsi bulgularının, histolojik ve toksikolojik araştırma sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır.⁷

Olay yeri incelemesinde, olay yerinde EG kaynağı olabilecek antifriz şişesi gibi bulguların varlığı, psikiyatrik hastalık ve intihara teşebbüs öyküsü, intihar notu olup olmaması değerli olup;⁷¹ olay yeri incelemesi sırasında, tüm zehirlenme olgularında olduğu gibi, kan, idrar, mide içeriği, kusuk materyali, dışkı, gerekiyorsa saç ve tırnak gibi dokulardan ve vücut sıvılarından örnek alınmalı; her türlü ilaç, ilaç şişesi-kutusu, boş bardak, tabak, kaşık, çatal ve yiyecek artıkları incelenmek üzere laboratuara gönderilmelidir.⁹³

Antemortem olarak çekilecek kranyal BT'lerde EG'ün tipik beyin lezyonları görülebilmekte olup,⁹⁴ otopside, beyin, kalp, akciğerler ve böbrekleri içeren çeşitli dokularda ve özellikle de proksimal böbrek tubuluslarında kalsiyum oksalat kristalleri,^{8,94-96} beyin ödemi; akciğer ödemi; akciğerler, plevra, perikard ve kalpte peteşial kanamalar görülmektedir.^{8,95}

Otopsi sonrasında, biyolojik sıvılarda EG tespiti için toksikolojik analizlerin yapılması gerekli olup; adli toksikoloji laboratuvarlarının EG aranmasını rutin toksikolojik incelemeler arasına alması önemlidir.⁷ Ülkemizde Adli Tıp Kurumu Merkezi ve Grup Başkanlıkları'nda otopsiyi yapan adli tıp uzmanlarının istemi halinde EG tetkiki yapılabilmekte olup; rutin toksikolojik analizde bakılan kimyasallar içersinde yer almamaktadır.

Zehirlenmelerin, adli tıp açısından ayrı bir önemi olup; yürürlükten kalkan eski Türk Ceza Kanunu'nda, bir kişinin zehirlenerek öldürülmesi ağır-laştırıcı unsur olarak tanımlanmış;⁹² yeni Türk Ceza Kanunu'nun 185. maddesinde ise "içilecek sulara veya yenilecek veya içilecek veya kullanılacak veya

tüketilecek her çeşit besin veya şeylere zehir katarak veya başka suretlerle bunları bozarak kişilerin hayatını ve sağlığını tehlikeye düşüren kimseye iki yıldan onbeş yıla kadar hapis cezası verileceği” hükme bağlanmıştır.⁹⁷ Bu çerçevede, Ceza Muhakemesi Kanunu’nun 89. maddesinin 1. fıkrasında “zehirlenme şüphesi olan hâllerde organlardan parça alınırken, görünen şekli ile organın tahribatı tanımlanır; ölüde veya başka yerlerde bulunmuş şüpheli maddeler, görevlendirilen uzman tarafından incelenerek tahlil edilir” hükmü yer bulmuştur.⁹⁸

SONUÇ

EG zehirlenmeleri acil ve hızlı tedavi sürecini gerektiren, tedavideki gecikmelerin ölümlerle sonuçlanabileceği ciddi bir zehirlenme tablosudur. Tanının

konulmasında gecikme yaşanması durumunda, EG hızla metabolitlerine dönüşmekte ve özellikle oksalik asit başta olmak üzere dönüştüğü metabolitler yaşam için tehlikeli olan metabolik asidoz tablosunun derinleşmesine, akut renal yetmezlik, akciğer ödemi, hipotansiyon ve koma gibi tabloların gelişmesine yol açmaktadır. EG tedavisinde bikarbonat, tiamin ve pridoksin desteğinin yanı sıra EG’ün metabolitlerine dönüşümünün yavaşlatılmasında bir ADH inhibitörü olan 4-MP’ün uygulanması FDA tarafından kabul edilmiş bir yöntemdir. EG zehirlenmesi sonucu ölen kişilerin otopsisindeki en önemli bulgu ise beyin, kalp, akciğerler ve böbrekleri içeren çeşitli dokularda ve özellikle de proksimal böbrek tubuluslarında çökmüş bulunan kalsiyum oksalat kristallerinin gözlenmesi olacaktır.

KAYNAKLAR

- Shallenberger RS. Polihydroxy alcohols, cyclitols, and carbonyl compounds. *Taste Chemistry*. 1st ed. London, New York: Blackie Academic & Professional; 1993. p.142.
- Church RJ. Toxic alcohols. *Emerg Med Rep* 2008;29(6):49-60.
- Kent RA, Andersen D, Caux PY, Teed S. Canadian water quality guidelines for glycols- An ecotoxicological review of glycols and associated aircraft anti-icing and deicing fluids. *Environ Toxicol* 1999; 14(5):481-522.
- Kelley FA. Heavy duty diesel engine coolants: tecnology update. In: Beal RE, ed. *Engine Coolant Testing: Third Volume, Volume-1*. Philadelphia: American Society for Testing and Materials; 1993. p. 289-97.
- U.S. Department of Health and Human Services & Public Health Service. Draft toxicological profile for ethylene glycol. Draft toxicological profile for ethylene glycol. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007. p.1,21,29,36,47.
- Wills JH, Coulston F, Harris ES, McChesney EW, Russell JC, Serrone DM. Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. *Clin Toxicol* 1974;7(5):463-76.
- Armstrong EJ, Engelhart DA, Jenkins AJ, Balraj EK. Homicidal ethylene glycol intoxication: a report of a case. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(2):151-5.
- Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001;61(7):979-88.
- LeBlanc C, Murphy N. Should I stay or should I go?: toxic alcohol case in the emergency department. *Can Fam Physician* 2009;55(1):46-9.
- Sharma N, Jain S. Toxicity of brake oil. *Emerg Med J* 2002;19(3):267-8.
- Kosmidis VA, Achilias DS, Karayannidis GP. Poly (ethylene terephthalate) recycling and recovery of pure terephthalic acid: kinetics of a phase transfer catalyzed alkaline hydrolysis. *Macromol Mater Eng* 2001;286(10):640-7.
- Hollender DH, Nell EE. Improved preservation of *Treponema pallidum* and other bacteria by freezing with glycerol. *Appl Environ Microbiol* 1954;2(3):164-70.
- Bonet F, Tekcia-Elhsissen K, Sarathy KV. Study of interaction of ethylene glycol/PVP phase on noble metal powders prepared by polyol process. *Bull Mater Sci* 2000;23(3): 165-8.
- Wang LK, Chen GJ, Han GH, Guo XQ, Guo TM. Experimental study on the solubility of natural gas components in water with or without hydrate inhibitor. *Fluid Phase Equilibria* 2003;207(1-2):143-54.
- Zhou S, Liao X, Li X, Deng X, Li H. Poly-D,L-lactide-co-poly(ethylene glycol) microspheres as potential vaccine delivery systems. *J Control Release* 2003;86(2-3):195-205.
- Sultan N. Sipahi B. [The Product Safety of Cleaning Products and Disinfectants]. Günaydın M, Öztürk R, Ulusoy S, Gültekin M, editörler. 5. Ulusal Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi-Kongre Kitabı. Antalya: Bilimsel Tıp Yayıncılık; 2007. p. 400-10.
- Marraffa JM, Holland MG, Stork CM, Hoy CD, Hodgman MJ. Diethylene glycol: widely used solvent presents serious poisoning potential. *J Emerg Med* 2008;35(4):401-6.
- Loh CH, Liou SH, Jiau SS, Cheng WT, Shih TS, Chen HI. Hepatic effects among workers exposed to ethylene glycol monoethyl ether acetate. *Ind Health* 2008;46(5):463-9.
- Altıntop N. [The examination of using to be antifreeze of ethylene glycol and propylene glycol in solar power systems]. *Tesisat Mühendisliği Dergisi* 2005;86:31-8.
- Di Maio VJ, Di Maio D. Interpretive toxicology: drug abuse and drug deaths. *Forensic Pathology*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001. p.507-44.
- Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(6):695-701.
- Hess R, Bartels MJ, Pottenger LH. Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data. *Arch Toxicol* 2004;78(12):671-80.
- Johnson B, Meggs WJ, Bentzel CJ. Emergency department hemodialysis in a case of severe ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 1999;33(1):108-10.
- Winek CL. Tabulation of therapeutic, toxic, and lethal concentrations of drugs and chemicals in blood. *Clin Chem* 1976;22(6):832-6.

25. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE; American Association of Poison Control Centers. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(10):927-1057.
26. Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington JE. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(6):607-15.
27. Kotwica M, Czerczak S. Acute poisonings registered since 1970: trends and characteristics. Analysis of the files collected in the National Poison Information Centre, Łódź, Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2007;20(1):38-43.
28. Krenová M, Pelclová D, Navrátil T, Merta M. Experiences of the Czech toxicological information centre with ethylene glycol poisoning. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(2):473-5.
29. Peces R, González E, Peces C, Selgas R. [Treatments of severe alcohol poisoning]. *Nefrología* 2008;28(4):369-72.
30. Wiley JF 2nd. Novel therapies for ethylene glycol intoxication. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(3):269-73.
31. Winek CL, Shingleton DP, Shanor SP. Ethylene and diethylene glycol toxicity. *Clin Toxicol* 1978;13(2):297-324.
32. Junod SW. Diethylene glycol deaths in Haiti. *Public Health Rep* 2000;115(1):78-86.
33. O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA* 1998;279(15):1175-80.
34. Scalzo AJ. Diethylene glycol toxicity revisited: the 1996 Haitian epidemic. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(5):513-6.
35. Singh J, Dutta AK, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, et al. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ* 2001;79(2):88-95.
36. Lin BL, Zhao ZX, Chong YT, Li JG, Zuo X, Tao Y, et al. Venous diethylene glycol poisoning in patients with preexisting severe liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2008;14(20):3236-41.
37. Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2005;155(2-3):179-84.
38. Lovrić M, Granić P, Cubrilo-Turek M, Lalić Z, Sertić J. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2007;170(2-3):213-5.
39. Jeong KC, Foxman EB, Mazbar SA, Muldowney WP. A bartender fixes a curious drink. *Am J Emerg Med* 2000;18(1):112-3.
40. Karlson-Stiber C, Persson H. Ethylene glycol poisoning: experiences from an epidemic in Sweden. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30(4):565-74.
41. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC 3rd, Ward MK. Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(2):106-12.
42. Çetinkaya R, Odabaş AR, Selçuk Y, Dursun H. [Acute renal failure due to ethylene glycol intoxication in a patient drunk antifreeze]. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10(2):86-7.
43. Henderson WR, Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. *CJEM* 2002;4(1):34-40.
44. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhardt KK, Donovan JW, Wells M, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. N Engl J Med* 1999;340(11):832-8.
45. Stapenhorst L, Hesse A, Hoppe B. Hyperoxaluria after ethylene glycol poisoning. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2277-9.
46. Sofuoğlu S, Kurtoğlu S. [Toxic and emergency conditions in alcoholic patients]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1987;7(1):59-68.
47. Huttner HB, Berger C, Schwab S. Severe ethylene glycol intoxication mimicking acute basilar artery occlusion. *Neurocrit Care* 2005;3(2):171-3.
48. Emory SL. Slow the ticking clock of toxicity. *Nurse Pract* 2007;32(5):49-55.
49. Çelebi F, Güneş V, Uzun M, Doğan A. [Electrocardiographic investigation and Na, K, Ca and Cl levels of plasma in dogs experimentally poisoned with ethylene glycol]. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 1999;5(2):171-8.
50. Guo C, McMartin KE. The cytotoxicity of oxalate, metabolite of ethylene glycol, is due to calcium oxalate monohydrate formation. *Toxicology* 2005;208(3):347-55.
51. Caparros-Lefebvre D, Policard J, Sengler C, Benabdallah E, Colombani S, Rigal M. Bipaloidal haemorrhage after ethylene glycol intoxication. *Neuroradiology* 2005;47(2):105-7.
52. Singh M, Murtaza M, D'souza N, Gnanasekaran I. Abdominal pain and lactic acidosis with ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med* 2001;19(6):529-30.
53. Gardner TB, Manning HL, Beelen AP, Cimis RJ, Cates JM, Lewis LD. Ethylene glycol toxicity associated with ischemia, perforation, and colonic oxalate crystal deposition. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5):435-9.
54. Davis DP, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and a review. *J Emerg Med* 1997;15(5):653-67.
55. Ozcan K, Ozen H, Karaman M. Nitrosative tissue damage and apoptotic cell death in kidneys and livers of naturally ethylene glycol (antifreeze)-poisoned geese. *Avian Pathol* 2007;36(4):325-9.
56. Perk H, Soyupek S, Oksay T. [Physical agents, drugs and toxins cause to infertility in males] *Androloji Bülteni* 2005;23:305-10.
57. Grubbs TC Jr, Hantsch CE. Ethylene glycol poisoning: case report and review of transport management issues. *Air Med J* 1999;18(3):114-8.
58. Zimmerman HE, Burkhardt KK, Donovan JW. Ethylene glycol and methanol poisoning: diagnosis and treatment. *J Emerg Nurs* 1999;25(2):116-20.
59. Lynd LD, Richardson KJ, Pursell RA, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Lepik KJ, et al. An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. *BMC Emerg Med* 2008;8:5.
60. Casavant MJ, Shah MN, Battels R. Does fluorescent urine indicate antifreeze ingestion by children? *Pediatrics* 2001;107(1):113-4.
61. Giampretti A, Lonati D, Petrolini V, Butera R, Locatelli C, Manzo L. Influence of the timely quantitative analysis in ethylene glycol or methanol suspected poisonings. *Toxicology Letters* 2006;164(Suppl-1):S91.
62. Ting SM, Ching I, Nair H, Langman G, Suresh V, Temple RM. Early and late presentations of ethylene glycol poisoning. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):1091-7.
63. Yaycı N, İnanıcı MA. [Methyl alcohol (methanol) intoxication]. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2005;2(3):101-8.
64. Soghoian S, Sinert R, Wiener SW, Hoffman RS. Ethylene glycol toxicity presenting with non-anion gap metabolic acidosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(1):22-6.
65. Pernet P, Bénéteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Maury E, Offenstadt G. False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med* 2009;27(1):132.e1-2.
66. Woo MY, Greenway DC, Nadler SP, Cardinal P. Artifactual elevation of lactate in ethylene glycol poisoning. *J Emerg Med* 2003;25(3):289-93.
67. Porter WH, Crellin M, Rutter PW, Oeltgen P. Interference by glycolic acid in the Beckman synchron method for lactate: a useful clue for unsuspected ethylene glycol intoxication. *Clin Chem* 2000;46(6 Pt 1):874-5.
68. Godet C, Hira M, Adoun M, Eugène M, Robert R. Rapid diagnosis of alcoholic ketoacidosis by proton NMR. *Intensive Care Med* 2001;27(4):785-6.
69. Imbenotte M, Azaroual N, Cartigny B, Vermeersch G, Lhermitte M. Identification and quantitation of xenobiotics by 1H NMR spectroscopy in poisoning cases. *Forensic Sci Int* 2003;133(1-2):132-5.

70. Wahl A, Azaroual N, Imbenotte M, Mathieu D, Forzy G, Cartigny B, et al. Poisoning with methanol and ethylene glycol: 1H NMR spectroscopy as an effective clinical tool for diagnosis and quantification. *Toxicology* 1998;128(1):73-81.
71. Amathieu R, Merouani M, Borron SW, Laposolle F, Smail N, Adnet F. Prehospital diagnosis of massive ethylene glycol poisoning and use of an early antidote. *Resuscitation* 2006;70(2):285-6.
72. Parsa T, Cunningham SJ, Wall SP, Almo SC, Crain EF. The usefulness of urine fluorescence for suspected antifreeze ingestion in children. *Am J Emerg Med* 2005;23(6):787-92.
73. Wallace KL, Suchard JR, Curry SC, Reagan C. Diagnostic use of physicians' detection of urine fluorescence in a simulated ingestion of sodium fluorescein-containing antifreeze. *Ann Emerg Med* 2001;38(1):49-54.
74. Coşkun F. [Management of intoxication]. *Yogun Bakım Derg* 2001;1(2):114-21.
75. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 5: rare and dangerous poisons. *Arch Dis Child* 2002;87(5):407-10.
76. Chu J, Wang RY, Hill NS. Update in clinical toxicology. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):9-15.
77. Borron SW, Mégarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet* 1999;354(9181):831.
78. Boyer EW, Mejia M, Woolf A, Shannon M. Severe ethylene glycol ingestion treated without hemodialysis. *Pediatrics* 2001;107(1):172-3.
79. Krenzelok EP. New developments in the therapy of intoxications. *Toxicol Lett* 2002;127(1-3):299-305.
80. Peces R, Fernández R, Peces C, González E, Olivas E, Renjel F, et al. [Effectiveness of pre-emptive hemodialysis with high-flux membranes for the treatment of life-threatening alcohol poisoning]. [Article in Spanish] *Nefrologia* 2008;28(4):413-8.
81. Hall TL. Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. *CJEM* 2002;4(3):199-204.
82. Velez LI, Gracia R, Neerman MF. Ethylene glycol poisoning: current diagnostic and management issues. *J Emerg Nurs* 2007;33(4):342-5.
83. Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, Pursell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, et al. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med* 2009;53(4):439-450.e10.
84. Wallemacq PE, Vanbinst R, Haufroid V, Di Fazio V, König J, Detaille T, et al. Plasma and tissue determination of 4-methylpyrazole for pharmacokinetic analysis in acute adult and pediatric methanol/ethylene glycol poisoning. *Ther Drug Monit* 2004;26(3):258-62.
85. Detaille T, Wallemacq P, Clément de Cléty S, Vanbinst R, Dembour G, Hantson P. Fomepizole alone for severe infant ethylene glycol poisoning. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(5):490-1.
86. Güneş V, Şendil C. [The treatment of experimental acute ethylene glycol (antifreeze) intoxication using 4-methyl pyrazol and ethanol in dogs]. *Turk J Vet Anim Sci* 2004;28(6):1031-6.
87. Wallman P, Hogg K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Management of acute ethylene glycol poisoning. *Emerg Med J* 2002;19(5):431-2.
88. Pourjafar M, Derakhshanfar A, Nowrooziasl A, Haghighat M. Pathological and biochemical findings in two method of ethylene glycol poisoning treatment in rats. *Toxicol Lett* 2008;180(Supl-1):S137-8.
89. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005;31(2):189-95.
90. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ, Sivilotti ML, Burns MJ, McMartin KE, Brent J and For the Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy: implications for management. *Ann Emerg Med* 2000;36(2):114-25.
91. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):175-81.
92. Koç S. Ölüm olgularında hekim sorumluluğu ve postmortem incelemeler. Yorulmaz C, Çetin G, editörler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Sempozyum Dizisi No: 48: Yeni Yasalar Çerçevesinde Hekimlerin Hukuki ve Ceza Sorumluluğu, Tıbbi Malpraktis ve Adli Raporların Düzenlenmesi. İstanbul: STE; 2006: p. 193-213.
93. Gürpınar T, Aşirdizer M. [The responsibility of physician in intoxications]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(50):56-62.
94. Takahashi S, Kanetake J, Kanawaku Y, Funayama M. Brain death with calcium oxalate deposition in the kidney: clue to the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Leg Med (Tokyo)* 2008;10(1):43-5.
95. Introna F Jr, Smialek JE. Antifreeze (ethylene glycol) intoxications in Baltimore. Report of six cases. *Acta Morphol Hung* 1989;37(3-4):245-63.
96. Berman LB, Schreiner GE, Feys J. The nephrotoxic lesion of ethylene glycol. *Ann Intern Med* 1957;46(3):611-9.
97. Aruç M, Akkaya Ç. Kamunun sağlığına karşı suçlar. Türk Ceza Kanunu, 2006-2007-2009 İçtihatlarıyla. Ankara: Adalet Yayınevi; 2008. p.1019.
98. Parlar A, Hatipoğlu M. Zehirlenme şüphesi üzerine yapılacak işlem. 5271 Sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu Yorumu, Cilt 1. Ankara: Kendi Yayını. 2009. p. 407.