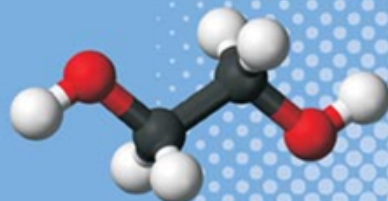




جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت سلامت



راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول



اداره پیشگیری و درمان سوء مصرف مواد
دفتر سلامت روانی، اجتماعی و اعتیاد
تأسیسات ۱۳۸۸

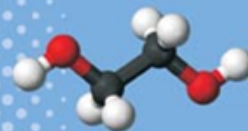
راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول



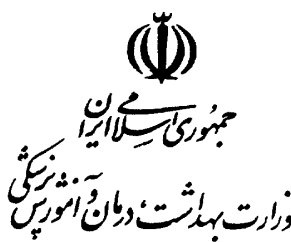
جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

Ministry of Health and Medical Education

Clinical Guideline for Treatment of Methanol Poisoning



Substance Abuse Prevention and Treatment Office
Bureau of Psychosocial Health and Addiction
Deputy for Health



معاونت سلامت

راهنمای بالینی

درمان مسمومیت با متانول

اداره میکسوری درمان سوء مصرف مواد

دفتر سلامت روانی، اجتماعی

معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

هدف	فراهم آوردن راهنمای بالینی مدیریت و درمان همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول برای پزشکان شاغل در بخش‌های اورژانس، اورژانس مسمومیت‌ها و مدیران بخش سلامت
عنوان	راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول
گروه تدوین‌کننده راهنما	حسین حسینیان‌مقدم ^۱ ، علیرضا نوروزی ^۲ ، مهدی بلالی‌مود ^۳ ، محمدباقر صابری‌زفرقندی ^۴ ، محمد عبداللهی ^۵ ، مهسا گیلانی‌پور ^۶ ، شاهین شادینیا ^۷
تاریخ انتشار	بهار ۱۳۸۸
مخاطب هدف	پزشکان شاغل در بخش‌های اورژانس؛ پزشکان بخش‌های مسمومین؛ مدیران و برنامه‌ریزان بخش سلامت و پزشکان و سایر درمان‌گران اختلالات مصرف مواد
تماس	تقاطع حافظ و جمهوری، معاونت سلامت وزارت بهداشت، اداره پیشگیری درمان سوءمصرف مواد، طبقه چهارم تلفن: ۶۶۷۰۷۰۶۳ نمابر: ۶۶۷۰۰۴۱۰

^۱ قلو شیب سم‌شناسی بالینی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
^۲ روان‌پزشک، سرپرست اداره پیشگیری و درمان سوءمصرف مواد، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
^۳ فوق‌تخصص سم‌شناسی بالینی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد
^۴ روان‌پزشک، مدیر کل دفتر سلامت روانی، اجتماعی و اعتیاد، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
^۵ استاد و متخصص سم‌شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید تهران
^۶ روان‌پزشک، کارشناس اداره پیشگیری و درمان سوءمصرف مواد، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
^۷ متخصص سم‌شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

تقدیر و سپاس گذاری

گروه تدوین کننده بر خود لازم می داند از اشخاص زیر که به ما در تدوین این راهنمای بالینی یاری رساندند، صمیمانه تقدیر و سپاس گذاری نماید (به ترتیب حروف الفبا):

آقای دکتر علیرضا افشاری - متخصص سم شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد

آقای دکتر رامین افشاری - روان پزشک، مدیر درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی فارس

آقای دکتر سعید افضلی - متخصص پزشکی قانونی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی همدان

آقای دکتر عبدالکریم پژوهنده - متخصص مسمومیت های دارویی و شیمیایی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

خانم پورعلیزاده - پرستار، سوپروایزر آموزشی بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گیلان

آقای دکتر جمال زاده - مدیر درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی هرمزگان

آقای محمد حسن نژاد - مدیر داخلی بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گیلان

آقای دکتر درخشان - مدیر مرکز آموزشی درمانی شهید محمدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی هرمزگان

آقای دکتر مرتضی رهبر طارمسری - متخصص پزشکی قانونی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گیلان و معاون درمان دانشگاه

آقای دکتر کامبیز سلطانی نژاد - متخصص سم شناسی، عضو هیئت علمی سازمان پزشکی قانونی کشور

آقای دکتر مرتضی صانعی طاهری - متخصص رادیولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

آقای دکتر حسن صالحی - متخصص پزشکی قانونی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اراک

آقای دکتر علیرضا ظهیرالدین - روان پزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

آقای دکتر عزیزی - دستیار داخلی، مرکز آموزشی، درمانی شهید محمدی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی هرمزگان

آقای قربانی - سرپرستار دیالیز و سوپروایزر مرکز دیالیز بیمارستان کامکار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قم

آقای دکتر قیامی - مدیر درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گیلان

آقای دکتر علی اصغر کلاهی - متخصص پزشکی اجتماعی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

دکتر محسن مقدمی - متخصص داخلی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی فارس

خانم محمد حسینی - پرستار اورژانس مرکز آموزشی، درمانی شهید محمدی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی هرمزگان

آقای دکتر محمدرضا مهری - اینترن، مرکز آموزشی، درمانی شهید محمدی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی هرمزگان

خانم دکتر نیلوفر مهدوی - روان پزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

۱	خلاصه کاربردی
۸	مقدمه
۱۰	۱- همه‌گیری‌شناسی
۱۱	۲- خصوصیات فیزیکی متانول
۱۲	۳- منابع و مصارف
۱۲	۴- توکسیکوکینتیک
۱۳	- جذب
۱۳	- توزیع
۱۳	- متابولیسم
۱۳	- حذف
۱۴	۵- مکانیسم‌های سمیت
۱۴	- مهم‌ترین خطرات و ارگان‌های هدف
۱۴	- نقش فرمیک اسید
۱۶	- مهار سیتوکروم اکسیداز توسط فرمیک اسید
۱۶	- سبب‌شناسی اسیدوز
۱۶	- سمیت چشمی القاشده توسط فرمیک اسید
۱۷	- سمیت عصبی
۱۷	۶- خصوصیات بالینی
۱۸	- دستگاه اعصاب مرکزی
۱۸	- بینایی
۱۹	- دستگاه گوارش
۱۹	- کلیه
۱۹	۷- ارزیابی‌های پاراکلینیک
۱۹	- اختلال اسید-باز
۱۹	- تشخیص افتراقی و استفاده از شکاف اُسمولی
۲۱	- شکاف آنیونی و اسیدوز متابولیک
۲۲	- اختلالات هماتولوژیک و بیوشیمیایی
۲۲	- ارزیابی‌های رادیوگرافیک
۲۳	- ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیکال
۲۳	- تفسیر غلظت سرمی متانول
۲۴	۸- درمان
۲۴	- اولویت‌ها
۲۴	- تثبیت و مراقبت حمایتی
۲۶	- بررسی‌های آزمایشگاهی
۲۶	- شستشوی معده
۲۶	- اصلاح اختلالات متابولیک
۲۷	- مهار متابولیسم متانول توسط اتانول یا فومپیزویل
۲۷	- منطق استفاده از اتانول یا فومپیزویل

۲۸	- اندیکاسیون‌های استفاده از اتانول یا فومپیزول	
۲۹	- موارد ممنوعیت نسبی استفاده از اتانول یا فومپیزول	
۲۹	- فارماکوکینتیک، دوز، نحوه تجویز و عوارض جانبی اتانول	
۲۹	- فارماکوکینتیک اتانول	
۲۹	- دوز اتانول	
۳۱	- تجویز اتانول	
۳۲	- استفاده از اتانول در بارداری	
۳۲	- استفاده از اتانول در کودکان	
۳۲	- عوارض جانبی اتانول	
۳۲	- فارماکوکینتیک، اثربخشی بالینی، دوز، نحوه تجویز و عوارض جانبی فومپیزول	
۳۲	- فارماکوکینتیک فومپیزول	
۳۳	- تجویز فومپیزول	
۳۳	- دوز فومپیزول	
۳۴	- استفاده از فومپیزول در بارداری	
۳۴	- عوارض جانبی فومپیزول	
۳۵	- تداخل فومپیزول - اتانول	
۳۵	- فولینیک اسید	
۳۵	- منطق استفاده از فولینیک اسید	
۳۶	- مقایسه فولینیک اسید و فولیک اسید	
۳۶	- دوز و نحوه تجویز فولینیک اسید	
۳۶	- دیالیز	
۳۷	- اثربخشی همودیالیز - سرعت کلیرانس متانول	
۳۷	- اندیکاسیون‌ها	
۳۷	- روش‌ها	
۳۸	- ۹- برخورد با همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول	
۳۹	- بیماریابی فعال	
۳۹	- اطلاع‌رسانی عمومی	
۴۰	- پیشگیری اولیه	
۴۱		فهرست منابع
۴۳	جدول شواهد مطالعات همه‌گیری‌شناسی و مرگ‌ومیر مسمومیت با متانول در بزرگسالان	پیوست یک
۵۲	جدول شواهد ارزیابی همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول	پیوست دو
۶۰	جدول شواهد مطالعات ارزیابی‌های رادیوگرافیک در بیماران مسمومیت با متانول	پیوست سه
۶۳	مرور مطالعات استفاده از ذغال فعال	پیوست چهار
۶۵	جدول شواهد مطالعات درمان مسمومیت با متانول	پیوست پنج

خلاصه کاربردی

این دستورالعمل خلاصه کاربردی «راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول» است که جهت استفاده در موارد بحرانی و مراجعه سریع تهیه شده است. برای مطالعه کامل تر به راهنمای جامع مربوطه مراجعه گردد. جهت گزارش موارد همه‌گیری مسمومیت با متانول و دریافت هرگونه پشتیبانی فنی با شماره تلفن ۰۶۳۰۷۰۶۶۷۰۲۱-۰۲۱ دفتر سلامت روانی، اجتماعی و اعتیاد و برای مشاوره اورژانس با شماره تلفن‌های مرکز اطلاع‌رسانی داروها و سموم ۰۲۰۲۰۴۲۲۵۵-۰۲۱ و یا ۰۹۶۴۶۰۹۶۴۶ (۲۴ ساعته) تماس بگیرید.

- با توجه به موارد گزارش شده از بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول در برخی شهرهای کشور آشنایی با اصول تشخیص و درمان آن اهمیت اساسی دارد. مسمومیت با متانول، الکل متیلیک یا الکل چوب از جمله اورژانس‌هایی است که تشخیص، درمان و بیماریابی به موقع نقش مهمی را در کاهش مرگ، کوری و سایر ناتوانی‌های جسمی و روانی ایفا می‌کند.
- شایع‌ترین علت مسمومیت با متانول در کشور مصرف مشروبات الکلی آلوده به متانول است.
- متانول به عنوان حلال در محلول‌های چاپ و تکثیر، چسب‌ها، رنگ، جلادهنده‌ها و ثابت‌کننده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. بسیاری از این محصولات در منازل یافت می‌شود. متانول همچنین وسیعاً بعنوان یک عامل ضدیخ در محلول‌های شیشه‌شوی اتومبیل، بعنوان افزودنی گازولین و بعنوان سوخت چراغ الکلی به کار می‌رود. هم‌چنین آن چه در کشورمان به عنوان الکل صنعتی استفاده می‌شود که در نتیجه استحصال بقایای الکل‌های موجود در ستون تقطیر در کارخانه‌های الکل‌سازی بدست می‌آید ممکن است دارای مقادیر قابل توجهی متانول باشد. در مواردی مشاهده گردیده که شیشه‌های فروخته شده تحت عنوان الکل طبی حاوی مقادیر قابل توجهی متانول بوده‌اند. این مسئله در مورد مشروبات الکلی به ظاهر استاندارد که تحت عنوان ویسکی، ودکا، آبجو، شراب و... در بازارهای غیرقانونی به فروش می‌رسند نیز گزارش شده است. هم‌چنین در برخی عرقیات گیاهی کشور موارد آلودگی با متانول ناشی از تخمیر سلولز موجود در ساقه و یا هسته گیاهان وجود داشته است.

جذب، توزیع و متابولیسم

کلیه الکل‌ها، از جمله متانول پس از مصرف سریعاً از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود، به طوری که متوسط نیمه‌عمر جذب آن ۵ دقیقه بوده و در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه سطح سرمی آن به حداکثر رسیده و در آب بدن به خوبی حل می‌شود. عملاً خود متانول سمی نبوده و متابولیت‌های آن سمی‌اند. متانول به صورت چندمرحله‌ای متابولیزه می‌شود که قسمت اصلی آن در کبد است. آنزیم اولیه در متابولیسم متانول الکل دهیدروژناز است.

تظاهرات بالینی

- علایم مسمومیت خالص با متانول معمولاً در عرض نیم تا چهار ساعت ایجاد می شود که بصورت تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد، گیجی، خواب آلودگی و تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی است. معمولاً بیماران در این مرحله به پزشک مراجعه نمی کنند.
- پس از آن یک دوره نهفته¹ وجود دارد که بسته به دوز متانول بلعیده شده تقریباً ۲۴-۶ ساعت، بطول می انجامد و متعاقب آن اسیدوز متابولیک جبران نشده ایجاد شده که باعث اختلال بیشتر کارکرد بینایی می شود که میتواند در دامنه‌ای از تاری دید و تغییرات میدان بینایی، فتوفوبی، اشکال در تطابق نور، دوبینی تا کوری کامل و به طور ناشایع نیستاگموس متغیر باشد.
- وجود تاری بینایی با وضعیت هوشیاری دست نخورده قویاً مطرح کننده تشخیص مسمومیت با متانول است.
- مصرف همزمان اتانول به طور معمول شروع علایم را بیش از ۲۴ ساعت و گاه تا ۷۲ ساعت به تاخیر می اندازد، تابلویی که به کرات در کشور ما به علت آلودگی همزمان الکل دیده میشود.
- وجود اسیدوز شدید متابولیک با شکاف آنیونی و اُسمولار افزایش یافته قویاً پیشنهادکننده‌ی مسمومیت با متانول یا ایتیلن گلیکول است. شدت علایم بالینی و مرگ با شدت تضعیف اعصاب مرکزی و اسیدوز متابولیک همراهی بالایی دارد و ارتباط کمی با غلظت سرمی متانول نشان می دهد.

تشخیص افتراقی مهم

- یک اصل مهم در مدیریت و درمان مسمومیت با الکل‌های سمی و در رأس آنها متانول تشخیص سریع و صحیح است. از آنجایی که انجام آزمایش اورژانس تعیین سطوح سرمی الکل در اکثر نقاط کشور امکان پذیر نیست وجود وجوه افتراق بالینی مسمومیت متانول از اتانول از اهمیت خاصی برخوردار است:
- زمان مراجعه و حال عمومی بیمار: جذب اتانول (الکل موجود در مشروبات الکلی) بسیار سریع صورت گرفته و اوج علایم آن در ۱-۲ ساعت اول به شکل مستی، برافروختگی، پرحرفی، علایم گوارشی و... است. در صورت بلع مقادیر زیاد ممکن است با کاهش سطح هوشیاری و ایست تنفسی همراه باشد. آن چه اهمیت دارد این است که با گذشت زمان وضعیت بیمار

¹ latent phase

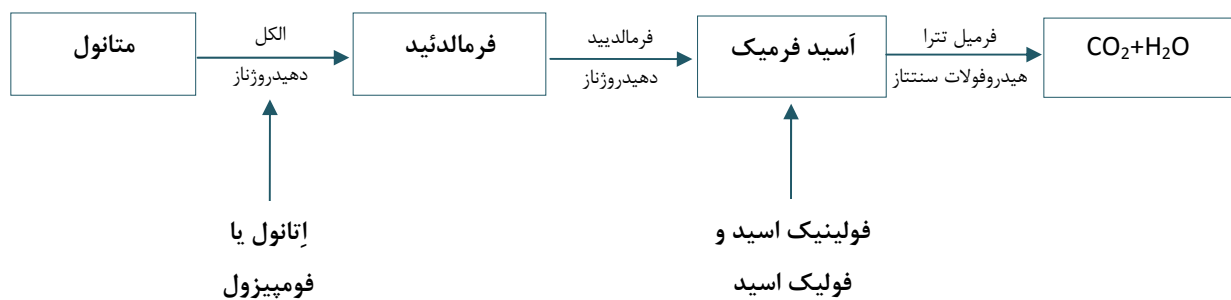
رو به بهبود می رود. این وضعیت در الکل های سمّی و خصوصاً متانول دیده نمی شود. بیمار معمولاً دیر (و به طور شایع بعد از ۲۴ ساعت) مراجعه کرده و وضعیت بالینی بیمار هر ساعت بدتر می شود.

- علائم مستی و وازودیلاتاسیون: فرد دچار مسمومیت با اتانول دچار علائم مستی، بر افروختگی، پرحرفی، گرگرفتگی و احساس گرما، پرخاشگری و مهار گسیختگی کلامی است. در صورتی که افراد دچار مسمومیت با الکل های سمی علائم مستی بارزی را از خود نشان نداده و بعلت شوک همراه انتهای سرد و گاه لرز دارند.
- تظاهرات چشمی: بیماران دچار مسمومیت با اتانول معمولاً مردمک های میوتیک دارند و شکایتی از مشکلات بینائی نمی کنند، در صورتی که در مسمومیت با متانول مردمک ها میدریاتیک بوده و پاسخ به نور کند یا بدون پاسخ است.
- بوی الکل: معمولاً در زمان مراجعه از دهان بیماران مسمومیت با اتانول بوی الکل استشمام می گردد. این وضعیت در مواجهه با بیماران دچار مسمومیت با الکل های سمّی کم تر وجود دارد.
- تشنج و علائم دستگاه اعصاب مرکزی: یافته های عصبی خصوصاً تشنج از علائم شدت مسمومیت در الکل های سمی است.
- وجود تاکی پنه و اسیدمی: اسیدمی از یافته های آزمایشگاهی خوب در افتراق الکل های سمی و غیر سمی است. پاسخ بدن به اسیدمی به شکل تاکی پنه و هیپرونتیلیاسیون است که در بالین تظاهر می کند. گرچه مسمومیت با اتانول نیز می تواند اسیدوز خفیفی ایجاد کند، ولی معمولاً این اسیدوز خفیف خود به خود و با اقدامات حمایتی معمول و با دفع و تجزیه اتانول رفع می گردد.
- اندازه گیری سطوح سرمی الکل ها: شاید اهمیت آن در ساعت های اولیه مسمومیت بیشتر باشد اما عملاً با گذشت زمان از مسمومیت اهمیت خود را از دست داده و حتی می تواند گمراه کننده باشد. از آنجایی که متابولیت الکل های سمی عمدتاً مسئول عوارض آن هستند ممکن است در زمانی که بیمار به پزشک مراجعه کرده عملاً سطح متانول در خون به میزان زیادی افت کرده و تمامی آن به متابولیت های سمی تبدیل شده باشد، لذا در عین حالی که بیمار دچار عوارض مسمومیت با الکل سمی است بررسی های آزمایشگاهی نمی تواند وجود متانول در سرم را نشان دهد. از طرفی نمونه گیری غیر صحیح که در آن از اتانول به عنوان ضد عفونی کننده پوست استفاده گردد می تواند منجر به بروز پاسخ های مثبت کاذب شود.

- **تند خون و الکترولیت‌ها:** معمولاً در مسمومیت با اتانول هیپوگلیسمی و در مسمومیت با متانول هیپرگلیسمی وجود دارد. هم چنین بعلت اسیدوز هیپرکالمی در مسمومیت با متانول دیده می شود در صورتی که از تظاهرات مسمومیت با اتانول ممکن است هیپوکالمی بعلت استفراغ زیاد باشد. یافته های اشاره شده ثابت نبوده و بایستی در کنار سایر علائم بدان‌ها توجه نمود.

درمان

- در صورت تشخیص مسمومیت با متانول بیماریابی برای یافتن سریع سایر قربانیان از طریق خودشان و شناسایی منبع آلودگی بسیار مهم بوده که نیازمند همکاری بین بخشی است.
- ارزیابی اولیه باید معطوف به ارزیابی و اصلاح عوارض تهدیدکننده حیات برای راه هوایی، تنفس و گردش خون باشد. بنابراین مدیریت اولیه درمان باید متمرکز بر پیشگیری از ایجاد عوارض یا اصلاح اسیدوز متابولیک، عوارض چشمی و کوما باشد که این مهم با کمک مهار متابولیسم متانول صورت می گیرد.
- چنانچه بیمار با اسیدوز متابولیک مراجعه کرده باشد درمان با بیکربنات کافی بایستی مد نظر قرار گیرد. آنتی‌دوت‌های پایه که در مراحل مختلف متابولیسم متانول ممکن است مفید واقع شوند در شکل زیر دیده می شود:



جدول صفحه بعد اندیکاسیون‌های درمان با اتانول یا فومپیزول را در مسمومیت با متانول را نشان می دهد. در صورتی که بیمار علاوه بر دارا بودن شرایط دیالیز مستلزم دریافت اتانول نیز بود، بایستی با توجه به برداشت اتانول از طریق دیالیز دوز اتانول را در طی همودیالیز حداقل دو برابر نمود. در جدول ب الگوریتم درمان استاندارد مسمومیت با متانول ترسیم شده است.

نحوه برخورد با همه‌گیری مسمومیت با متانول

- براساس تعریف، بروز بیش از سه مورد از مسمومیت با متانول در یک منطقه در فاصله زمانی ۲۴ ساعت مطرح کننده بروز همه‌گیری است و در این گونه موارد باید اطلاع‌رسانی عمومی سریع در نظر گرفته شود. مرور تجربه دانشگاه‌های علوم

پزشکی کشور در تامین پاسخ به بروز موارد همه گیری مسمومیت با متانول نشان می دهد تاخیر در اطلاع رسانی (بیش از ۲۴ ساعت) با افزایش قابل توجه موارد مرگ و ناتوانی همراه بوده است.

- از آنجا که تشخیص به موقع بروز همه گیری و اطلاع رسانی از طریق رسانه های گروهی محلی با رعایت حساسیت ها نقش بسیار مهمی در کاهش موارد مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن دارد باید از کلیه پزشکان شاغل در اورژانس ها خواسته شود که موارد مسمومیت با متانول را به ستاد هدایت دانشگاه اطلاع دهند. لازم است همچنین آموزش و هماهنگی لازم با کلیه مسئولین ستاد هدایت دانشگاه ها برای حساسیت نسبت به موارد گزارش شده مسمومیت با متانول بعمل آید.
- به منظور آشنا نمودن پزشکان و سایر کارکنان شاغل در اورژانس ها با نحوه مدیریت درمان مسمومیت با متانول لازم است یک نسخه از خلاصه کاربردی و متن کامل این راهنما در کتابخانه اورژانس بیمارستان ها موجود باشد. لازم است همچنین طی یک کارگاه یک روزه مفاد این راهنما در خصوص تشخیص مسمومیت با متانول، درمان استاندارد آن و نحوه برخورد با موارد همه گیری به کارکنان اورژانس های کلیه بیمارستان ها آموزش داده شود.

اندیکاسیون های درمان مسمومیت متانول با اتانول یا فومپیزول

معیار

غلظت مستند شده متانول سرم $< 20 \text{ mg/dL}$

یا تاریخچه مستند بلع مقادیر سمی متانول و شکاف اسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$

یا تاریخچه یا شک قوی بالینی* به مسمومیت متانول در صورتی که بیمار حد اکثر ۷۲ ساعت بعد از بلع با دو

مورد از موارد زیر مراجعه کرده باشد:

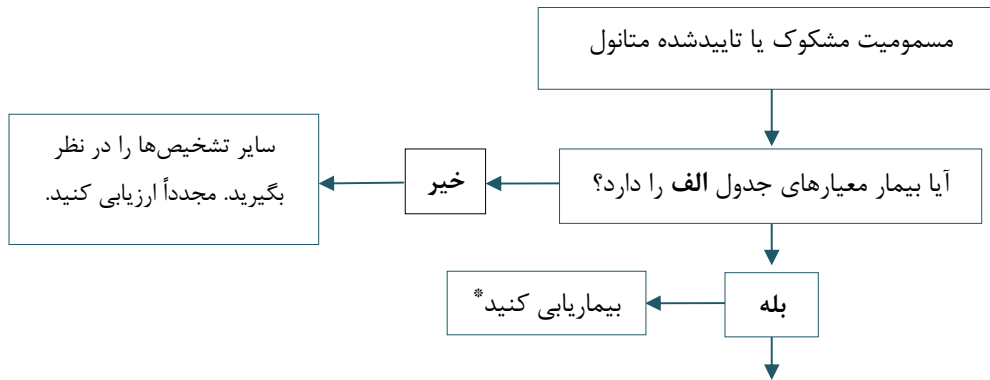
الف- $\text{pH} < 7.3$ شریانی

ب- $< 20 \text{ meq/L}$ بیکربنات سرم

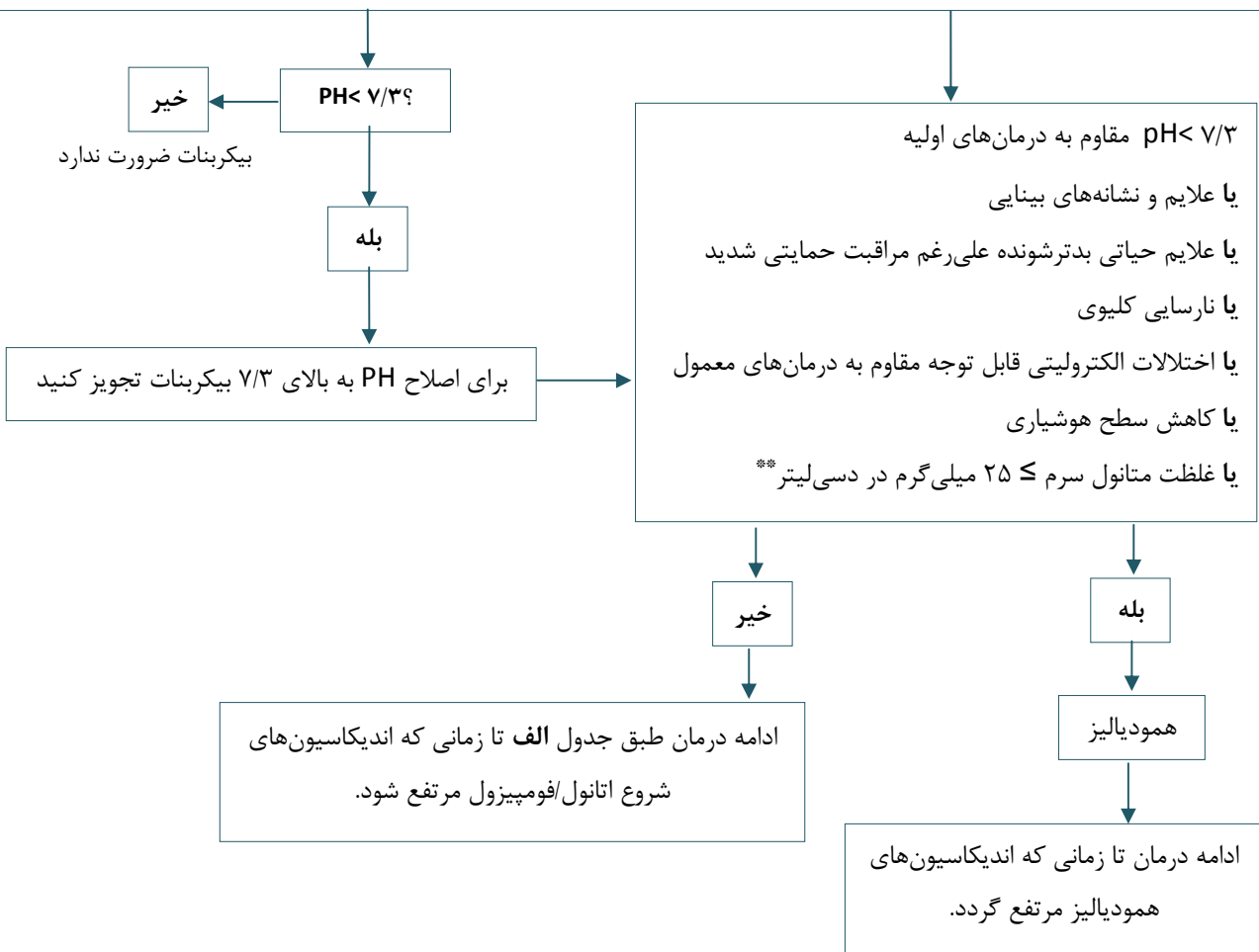
ج- شکاف اسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$

* در موارد همه گیری توصیه گروه تدوین کننده راهنمای بالینی این است که با هر میزان ظن بالینی به مسمومیت با متانول درمان آغاز شود.

الگوریتم مدیریت درمان مسمومیت با متانول



تجویز اتانول به میزان 1 ml/kg از الکل 96 درجه که 5 برابر رقیق شده باشد بعنوان دوز بارگذاری، دوز نگهدارنده 0.16 ml/kg/h خوراکی یا از طریق NGT یا فومپیزول به میزان 15 mg/kg دوز بارگذاری، دوز نگهدارنده 10 mg/kg هر 12 ساعت وریدی برای 4 دوز و سپس 15 mg/kg هر 12 ساعت و تجویز فولینیک اسید یا فولیک اسید به میزان 1 mg/kg تا حداکثر 50 mg هر 6-4 ساعت وریدی در محلول 5٪ دکستروز در عرض 30-60 دقیقه اگر سطح سرمی متانول صفر یا شکاف اسمولی از 10 mOsm/kgH₂O کم تر باشد، از درمان با اتانول یا فومپیزول خودداری کنید.



* منظور از بیماریابی یافتن بیماران در معرض خطری است که هنوز به بیمارستان مراجعه ننموده‌اند. این کار می‌تواند از طریق مصاحبه با بیمار و یا بستگان وی پس از اطمینان بخشی در خصوص رازداری صورت گیرد. باید به بیمار و همراهان درباره خطرات مسمومیت با الکل آلوده به متانول آموزش داده شود و از آنان در یافتن بیماران احتمالی که دسترسی به الکل آلوده داشته و یا احتمالاً با بیمار الکل مصرف کرده اند کمک گرفته شود. در صورت مواجهه با هر مورد مسمومیت با متانول لازم است موضوع به ستاد هدایت دانشگاه علوم پزشکی گزارش شود.

** گرچه سطح سرمی متانول بالای ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر باید در بیماران درمان شده با اتانول بعنوان اندیکاسیونی برای دیالیز در نظر گرفته شود، همودیالیز می‌تواند در بیماران درمان شده با فومپیزول به تاخیر انداخته شود. هرچند چنین کاری مدت بستری را به صورت قابل توجهی افزایش می‌دهد.

این الگوریتم تامین کننده یک راهنمای عمومی برای درمان است و انحراف از آن براساس قضاوت بالینی پزشک درمان گر توجیه پذیر است.

مقدمه

هدف از تدوین این راهنما گردآوری و جمع‌بندی شواهد مرتبط با مدیریت درمان مسمومیت متانول و ارائه توصیه‌های مبتنی بر شواهد در این زمینه است. با توجه به بروز چندین مورد همه‌گیری مسمومیت با متانول در برخی شهرهای کشور ضرورت تدوین راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول متناسب با نیازها، امکانات و شرایط کشور احساس می‌شود. علاوه بر این لازم است دستورالعمل‌های اجرایی برای مدیران نظام سلامت در سطوح محلی و ملی تدوین گردد تا آن‌ها را برای مواجهه و مدیریت متناسب همه‌گیری‌ها مجهز نماید.

این راهنما همه‌گیری‌شناسی، علایم بالینی، تشخیص، یافته‌های پاراکلینیک و درمان موارد مسمومیت با متانول را مورد بحث قرار می‌دهد. علاوه بر این گروه تدوین‌کننده این راهنما با توجه به ارزیابی‌های کمی و کیفی بعمل آمده از پاسخ سیستم درمان کشور به بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول در چهار شهر کشور در بخشی جداگانه توصیه‌های لازم برای مواجهه با همه‌گیری را ارائه نموده است.

مخاطب این پروتکل پزشکان شاغل در بخش‌های اورژانس، پزشکان شاغل در بخش‌های درمان مسمومیت‌ها، درمان‌گران اختلالات مصرف مواد و مدیران و برنامه‌ریزان نظام سلامت در سطح محلی و ملی هستند.

گروهی متشکل از چهار متخصص سم‌شناسی بالینی و سه روان‌پزشک در تدوین این راهنمای بالینی مشارکت داشتند. اعضای گروه تدوین راهنمای بالینی توسط اداره پیشگیری و درمان سوءمصرف مواد و گروه سم‌شناسی بالینی بیمارستان لقمان حکیم انتخاب شدند. برای تدوین راهنما مراحل زیر انجام گردید:

- به منظور نیازسنجی و ارزیابی پاسخ نظام درمانی به بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول در دو شهر کشور (قم و شیراز) با کارکنان درگیر در تامین خدمات مصاحبه و بحث گروهی متمرکز انجام شد. در طول دوره زمانی تدوین این راهنما دو مورد دیگر (بندرعباس، رشت) همه‌گیری مسمومیت با متانول اتفاق افتاد که گروه تدوین‌کننده راهنما نحوه مواجهه نظام درمانی با بروز همه‌گیری را از طریق مصاحبه، بحث گروهی متمرکز و داده‌های کمی در دسترس ارزیابی نمود. در مصاحبه‌ها و بحث‌های گروهی متمرکز انجام شده برای بررسی چهار مورد فوق نمایندگانی از کارکنان سطوح مختلف درگیر در تامین خدمات شامل پرستاران، اینترن‌ها، دستیاران، متخصصان داخلی و سم‌شناسی بالینی، مدیران بیمارستان‌ها، مدیران درمان دانشگاه‌ها و بالاخره معاونت درمان دانشگاه‌ها حضور داشتند.
- طی جلساتی با حضور گروه تدوین‌کننده راهنما پرسش‌های بالینی مشخص گردید.
- منابع اطلاعاتی و پایگاه‌های اینترنتی جستجو شد. با توجه به مرور جامع شواهد در زمینه مداخلاتی موثر در درمان مسمومیت با متانول «راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول» تدوین شده توسط انجمن سم‌شناسی بالینی آمریکا (۲۰۰۷) به عنوان راهنمای قابل قبول برای ادامه کار انتخاب شد.
- توصیه‌های راهنمای فوق بعنوان توصیه‌های معتبر در مدیریت درمان مسمومیت با متانول بعنوان مبنا قرار گرفت و سپس با توجه به وضعیت موجود در کشور و با در نظر گرفتن نتایج حاصل از مرحله نیازسنجی و ارزیابی کیفی موارد دیگری به این توصیه‌ها اضافه گردید. از جمله توصیه‌هایی در

خصوص بیماریابی فعال در موارد تک‌گیر و اطلاع‌رسانی عمومی سریع در صورت بروز همه‌گیری افزوده شد. علاوه بر این توصیه‌های درخصوص نحوه اجرای راهنما و آموزش‌های لازم برای مجریان در نظر گرفته شد.

- در بخش مرور منابع پایگاه‌های اینترنتی مقالات ایرانی نیز جستجو شد و کلیه مقالات ایرانی مرتبط با مسمومیت با متانول استخراج گردید. مقالات حاصل از این جستجو توسط دو نفر از گروه تدوین‌کننده راهنمای بالینی مرور گردید و با توجه به محتوی به سه دسته شامل همه‌گیری-شناسی، عوارض و درمان مسمومیت با متانول تقسیم شد. داده‌های مقالات ایرانی مرتبط با هر پرسش بالینی برای تدوین توصیه‌ها از طرف گروه تدوین‌کننده راهنما در نظر گرفته شد. داده‌های این مقالات در بخش‌های مرتبط به صورت خلاصه و در پیوست‌ها به صورت کامل‌تر ارائه شده‌اند.

۱- همه گیری شناسی

تقریباً تمام موارد مسمومیت حاد با متانول ناشی از بلع آن است هرچند موارد نادری از مسمومیت ناشی از استنشاق یا جذب پوستی متانول خصوصاً در نوزادان گزارش شده است. بلع متانول می‌تواند در مواردی نظیر مصرف مایعات حاوی متانول توسط افراد سوءمصرف‌کننده الکل، اقدام به خودکشی و مصرف تصادفی توسط کودکان رخ دهد. مقادیر بسیار اندک متانول همراه با مصرف برخی غذاها وارد بدن می‌شود. منابع متانول رژیم غذایی شامل میوه-جات تازه و آب میوه، سبزیجات و محصولات غذایی حاوی آسپاراتام است. متانول یک محصول طبیعی تخمیر است و مقادیر اندک آن در تمام مشروبات الکلی یافته می‌شود. حتی در این مقادیر کم تصور می‌شود متانول عامل کسالت^۲ بعد از مصرف مشروبات الکلی است. بدنبال مصرف مقادیر بالای مشروبات الکلی غلظت سرمی متانول افزایش می‌یابد، اما معمولاً به حدی نمی‌رسد که با اسیدوز و عوارض بینایی همراه باشد. زندانیان وابسته به الکل ممکن است در مواقعی که دسترسی به اتانول ندارند، متانول را جایگزین آن نمایند. متانول ارزان‌تر از اتانول است و ممکن است برای افزودن حجم مشروبات الکلی استفاده شود.

بیشترین اطلاعات در دسترس درباره موارد مسمومیت با متانول از گزارش‌های سالانه مراکز تخصصی درمان مسمومیت‌ها به دست می‌آید، هر چند داده‌های همه‌گیری شناختی مشتق شده از این بررسی‌های واپس‌نگر بیمارستانی ممکن است دارای سوگیری‌های جمعیتی باشد. گروه تدوین‌کننده این راهنما به منظور فراهم آوردن ارزیابی میزان فراوانی مسمومیت با متانول در مراجعه‌کنندگان به اورژانس بیمارستان‌ها کلیه مقالات ایرانی منتشر شده در این زمینه را مرور نمود. بین سال‌های ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۷ در نشریات داخلی و بین‌المللی بیست مقاله ایرانی با موضوع توصیف موارد مسمومیت در جمعیت بزرگسال منتشر شده که داده‌های مربوط به موارد مسمومیت با انواع الکل‌ها در ۱۱ مقاله گزارش شده است. در پیوست یک خلاصه اهم یافته‌های این مطالعات عرضه شده است.

شیوع موارد مسمومیت با الکل‌ها در میان کل موارد مسمومیت پذیرش شده در اورژانس بیمارستان در ۴ مطالعه گزارش شده است. در یک مطالعه شیوع مسمومیت با انواع الکل‌ها در پذیرش‌شدگان (تمام گروه‌های سنی) مسمومیت چهار بیمارستان استان مازندران ۰/۷٪ گزارش شد، اما در این مطالعه موارد مسمومیت با الکل‌های سمی به تفکیک نوع الکل گزارش نشد. در سه مطالعه دیگر بر روی پذیرش‌شدگان مسمومیت در بیمارستان لقمان تهران (بالای ۱۲ سال) در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ شیوع مسمومیت با انواع الکل به ترتیب ۳/۸٪، ۳/۱٪ و ۳/۱٪ و شیوع مسمومیت با متانول به ترتیب ۱/۳٪، ۱/۸٪ و ۱/۴٪ گزارش شد. شیوع مرگ ناشی از مسمومیت با متانول در میان کل موارد مرگ ناشی از مسمومیت در شش مطالعه مورد توجه قرار گرفت. پنج مطالعه مربوط به موارد مسمومیت (بالای ۱۲ سال) بیمارستان لقمان در سال‌های مختلف بود که مسمومیت با متانول در یک مطالعه عامل ۳/۳٪ (سال ۱۳۷۵) و در مطالعه دیگری عامل ۲/۵٪ (سال ۱۳۸۲) مرگ‌های ناشی از مسمومیت بود. در سه مطالعه دیگر مسمومیت با انواع الکل عامل ۳٪ (سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۷۶)، ۶/۹۹٪ (سال ۱۳۸۳) و ۸/۵۵٪ (سال ۱۳۸۴) موارد مرگ بود. در این مطالعات عامل اصلی مرگ ناشی از مسمومیت با انواع الکل متانول ذکر شده اما موارد مرگ ناشی از مسمومیت با متانول به تفکیک گزارش نشده است. در مطالعه دیگری مسمومیت با متانول عامل ۶/۴٪ موارد مرگ ناشی از مسمومیت در مراجعه‌کنندگان به اورژانس بیمارستان سینای شهر همدان (تمام گروه‌های سنی) بود. در یک مطالعه مسمومیت با متانول سومین عامل مرگ مردان در جسد‌های

² hangover

ارجاع شده به سازمان پزشکی قانونی کشور در سال ۱۳۸۰ گزارش شد. در مطالعه دیگری مسمومیت با الکل ۶/۲٪ مسمومیت‌های همراه با تشنج، ۶/۲۵٪ مسمومیت‌های همراه با تشنج پایدار و ۱۶/۶٪ مسمومیت‌های همراه با تشنج منجر به فوت را در موارد مسمومیت مراجعه کننده به بیمارستان نور شهر اصفهان بین سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ را تشکیل می‌داد. در این مطالعه نوع الکل عامل مسمومیت به تفکیک گزارش نشده است.

همه‌گیری مسمومیت با متانول ناشی از مصرف اتانول آلوده به متانول در نقاط مختلف جهان گزارش شده است. در کشور ما نیز در سال‌های اخیر مواردی از همه‌گیری مسمومیت با متانول گزارش شده است. ابعاد مشکل در این همه‌گیری‌ها و پاسخ ارایه شده توسط نظام درمان کشور در بخش ۹ و پیوست دو این راهنما به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته است.

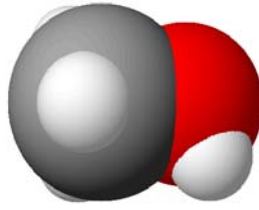
۲- خصوصیات فیزیکی متانول

متانول^۳ در دمای اتاق یک مایع شفاف و بدون رنگ است (شکل ۱). به عنوان الکل چوب شناخته شده است زیرا در دهه‌ی ۳۰-۱۹۲۰ از چوب گرفته می‌شده است. امروزه تقریباً تمام متانول از طریق احیای کاتالیتیک مونواکسید کربن یا دی‌اکسید کربن در حضور هیدروژن پدید می‌آید. وزن مولکولی آن ۳۲ گرم بر مول و چگالی آن کم‌تر از آب است (۰/۷۹ گرم در میلی لیتر در دمای ۴ درجه سانتیگراد) و در ۶۵ درجه سانتیگراد به جوش می‌آید. به راحتی در آب، اتانول و سایر محلول‌های آلی حل می‌شود. خصوصیات فیزیکی متانول در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- خصوصیات فیزیکی متانول

Boiling point:	65°C
Melting point:	97.8°C
Flash point:	12°C (54°F)
Autoignition temperature:	470°C (878°F)
Relevant density (water = 1):	d20/4: 0.7915
Relative vapour density (air = 1):	1.11
Vapour pressure at 25°C:	125 mmHg (16.2 KPa)
at 20°C:	94 mmHg

³ Methyl alcohol, H3COH

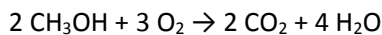


شکل ۱- ملکول متانول
(Methyl alcohol, H₃COH)

برخی نام‌های دیگر متانول بشرح زیر است: کرینول^۴، کولونیال اسپیریت^۵، اسپیریت کلمبیایی^۶، متانولو^۷ (ایتالیایی)، اسپیریت‌های متیله‌شده^۸، متیل الکل^۹، متیل هیدروکسید^{۱۰}، مونوهیدروکسی متان^{۱۱}، پُروکسیلیک اسپیریت^{۱۲}، الکل چوب، نفتای چوب^{۱۳} و اسپیریت چوب^{۱۴}.

۳- منابع و مصارف

متانول بصورت حلال یا تقویت کننده اکتان در گازولین دی‌فورموله بکار می‌رود. متانول درجه‌بندی اکتان ۱۰۶ تا ۱۱۵ دارد و به عنوان یک سوخت با آلودگی‌زایی اندک شناخته شده است. به عنوان حلال از آن در محلول‌های چاپ و تکثیر، چسب‌ها، رنگ، جلادهنده‌ها، فیکس کننده‌ها استفاده می‌شود. بسیاری از این محصولات در منازل پیدا می‌شوند. متانول همچنین وسیعاً بعنوان یک عامل ضدیخ در محلول‌های شیشه‌شوی اتومبیل، بعنوان افزودنی گازولین و بعنوان سوخت چراغ الکلی و اجاق کمپ‌ها به کار می‌رود. سوختن متانول در هوا تولید آب و دی‌اکسید کربن می‌کند.



۴- توکسیکوکینتیک^{۱۵}

فارماکوکینتیک متانول در انسان بخوبی شناخته شده است. تفاوت‌های اساسی در متابولیسم متانول بین گونه‌های مختلف دیده می‌شود و این موضوع تفسیر داده‌ها و تعمیم آن‌ها به انسان را غیرممکن می‌سازد. به همین دلیل مقالاتی که فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک متانول در مدل‌های حیوانی غیرپرماتمی ارزیابی کرده‌اند، کاربرد بسیار کمی در انسان دارند.

⁴ carbinol
⁵ colonial spirit
⁶ columbian spirit
⁷ metanolo
⁸ methylated spirit(s)
⁹ methyl alcohol
¹⁰ methyl hydroxide
¹¹ monohydroxymethane
¹² pyroxylic spirit
¹³ wood naphtha
¹⁴ wood spirit
¹⁵ toxicokinetics

جذب

جذب الکل پس از مصرف خوراکی سریع است و متوسط نیمه عمر جذب آن ۵ دقیقه است. بسته به وجود یا عدم وجود غذا حداکثر جذب آن در عرض ۶۰-۲۰ دقیقه صورت می گیرد. متانول همچون سایر حلالهای آلی بخوبی از پوست جذب می شود. متانول به خوبی از طریق استنشاق جذب می شود.

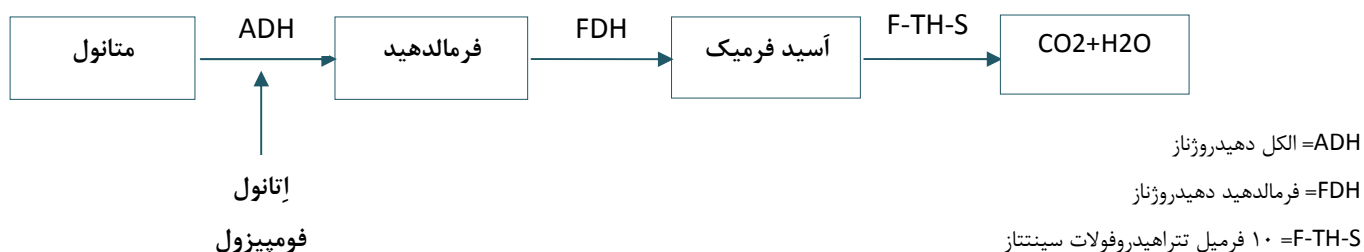
توزیع

متانول در آب بخوبی حل می شود و دارای فاز توزیع آنالوگ با آب بدن است. حجم توزیع آن تقریباً $0.77-0.60$ لیتر بر کیلوگرم است. متعاقب بلع نیمه-عمر میانگین توزیع متانول ۸ دقیقه است. به دنبال جذب و توزیع سریع، حداکثر غلظت پلاسمایی متانول در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه حاصل می شود.

متابولیسم

سمیت متانول به تنهایی نسبتاً پایین است، اما متعاقب متابولیسم آن متابولیت های سمی تولید می شود. متانول به صورت چند مرحله ای متابولیزه می شود که قسمت اصلی آن در کبد است. آنزیم اولیه در متابولیسم متانول الکل دهیدروژناز است که آن را به فرمالدهید تبدیل می کند. اکسیداسیون فرمالدهید به فرمیک اسید توسط فرمالدهید دهیدروژناز تسهیل می شود. تبدیل فرمالدهید به اسید فرمیک بسیار سریع است و نیمه عمر آن ۲-۱ دقیقه است. فرمالدهید در خون تجمع نمی یابد. متابولیسم فرمات بسته به وجود تتراهیدروفولات در فرم ۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات است که از این طریق به دی اکسید کربن و آب متابولیزه می شود. نیمه عمر فرمات در انسان ۲۰ ساعت به طول می انجامد (شکل ۲).

شکل ۲- متابولیسم متانول



دفع

فارماکو کینتیک دفع متانول در بیماران مسموم بیش تر با کینتیک zero-order مطابقت دارد، گرچه در غلظت های پایین کینتیک first-order غلبه دارد. در بیمار مسموم نیمه عمر دفع تقریباً ۲۴ ساعت است. در غلظت های پایین کینتیک first-order غلبه یافته و نیمه عمر دفع به ۳-۱ ساعت می رسد. پس از استنشاق ۲۰۰ ppm متانول توسط افراد داوطلب میانگین نیمه عمر دفع ۳/۷ ساعت بود که با نیمه عمر مشاهده شده در بلع مقادیر اندک متانول هم خوانی دارد. در مقادیر کم تفاوت بالینی بارزی در متابولیسم متانول میان سوء مصرف کنندگان اتانول و سایرین دیده نمی شود. در یک گزارش، نشان داده شد که کلیرانس کلی متانول ۱۱/۳ میلی لیتر در دقیقه است. نیمه عمر فرمات در انسان ۲۰ ساعت است. در یک بیمار مسمومیت با متانول دیده شد که دفع فرمات در

حین همودایلایز از کینتیک first-order پیروی می کند و نیمه عمر پلاسمایی ۱۶۵ دقیقه است. چنین فرض شده است که دفع کند اسید فرمیک ممکن است پیامد کینتیک first-order مداخله کننده در متابولیسم متانول و فرمیک اسید باشد که احتمالاً با بازیافت مداوم اسید فرمیک و پروتون‌ها در ازای یون کلرید در کلیه همراه است. پایدار ماندن فرمیک اسید یک شاخص زیستی برای پایش و ارزیابی مواجهه‌های شغلی و مسمومیت با متانول است. گرچه اگر غلظت متانول هوا کم باشد، حضور متانول در ادرار در مقایسه با اسید فرمیک ادرار شاخص حساس تری برای مواجهه است.

۵- مکانیسم‌های سمیت

مهم‌ترین خطرات و ارگان‌های هدف

اسیدوز و شکاف آنیونی ناشی از تجمع اسید فرمیک و در مراحل آخر لاکتیک اسید مهم‌ترین عارضه ناشی از مسمومیت با متانول است. اسیدوز متابولیک باعث سمیت عصبی و اختلالات بینایی پایدار می شود. اطلاعات حیوانی در مورد سمیت متانول به شرح زیر است:

Oral rat: LD50: 5628-13000 mg/kg

Oral dog: LDLo: 7500 mg/kg

Oral monkey: LDLo: 7000 mg/kg

Skin rabbit: LD50: 20 g/kg

Inhalation monkey: LCLo: 1000 ppm

Inhalation rat: LC50: 64000 ppm/4H

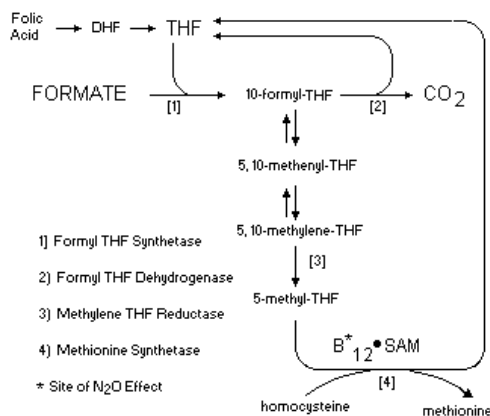
بطور کلی در اتوپسی ضایعات تخریبی در کبد، کلیه، قلب، ریه‌ها، مغز، چشم و پانکراس دیده می شود.

نقش اسید فرمیک

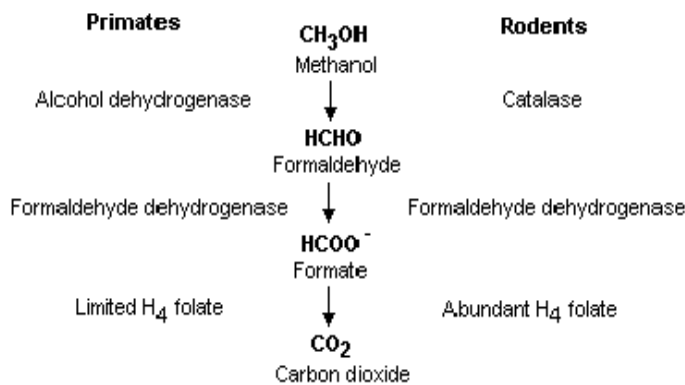
متانول ابتدا به فرمالدهید و سپس به اسید فرمیک متابولیزه می شود. فرمالدهید بصورت بالقوه سمی است اما به علت متابولیسم سریع به فرمیک اسید در مایعات بدنی قابل اندازه گیری نیست. فرمیک اسید آهسته تر متابولیزه می شود. از آنجا که متابولیسم فرمیک اسید از تولید آن کندتر است، این ماده در بدن تجمع می یابد. یک رابطه مستقیم میان تجمع اسید فرمیک و سمیت متانول پیدا شده است و بین غلظت‌های بالای سرمی اسید فرمیک و افزایش عوارض و مرگ و میر همراهی وجود دارد. در انسان برخی از عوامل بر متابولیسم اسید فرمیک اثر می گذارند. در pH فیزیولوژیک، اسید فرمیک به فرمات و یون هیدروژن تجزیه می شود. فرمات متعاقباً توسط یک مکانیسم وابسته به فولات به دی‌اکسیدکربن و آب تجزیه می شود. فرمات پس از ترکیب با تتراهیدروفولات و تشکیل ۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات وارد این چرخه متابولیک می شود. بنابراین اکسیداسیون فرمات وابسته به میزان تتراهیدروفولات کبدی است که توسط دو عامل اصلی کنترل می شوند. اول آن که اسید فولیک تغذیه ای کافی (تتراهیدروفولات از اسید فولیک مشتق می شود) موجود بوده و دوم آن که بازتولید تتراهیدروفولات در طول اکسیداسیون فرمات کارآمد باشد. ۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات دهیدروژناز مرحله نهایی در اکسیداسیون

فرمات را کاتالیزه می کند و در بازچرخش تتراهیدروفولات دخالت دارد. غلظت تتراهیدروفولات رت ها دو برابر انسان است و هنگام مسمومیت با متانول با سرعت دو برابر انسان آن را متابولیزه می کنند. در نتیجه تجمع اسید فرمیک اتفاق نمی افتد و به همین دلیل مسمومیت با متانول در رت ها منجر به عوارض چشمی، اسیدوز یا سایر تظاهرات مسمومیت در انسان نمی شود. رت هایی که کمبود فولات دارند در صورت مسمومیت با متانول دچار تجمع اسید فرمیک و آثار مسمومیت می شوند. برعکس تجویز اسید فولیک در انسان و میمون اکسیداسیون فرمات را تسهیل و مسمومیت با متانول را کاهش می دهد. در شکل های زیر متابولیسم وابسته به فولات فرمات (شکل ۳) و مقایسه متابولیسم متانول در پرمات ها و جوندگان (شکل ۴) نشان داده شده است.

شکل ۳- متابولیسم وابسته به فولات فرمات



شکل ۴- مقایسه متابولیسم متانول در پرمات ها و جوندگان



مهار سیتوکروم اُکسیداز توسط اسید فرمیک

اسید فرمیک می‌تواند فعالیت سیتوکروم اُکسیداز C را مهار کند. فرمیک اسید از طریق اتصال به ششمین جایگاه هماهنگی یون هم‌فریک سیتوکروم اُکسیداز متابولیسیم اُکسیداتیو را مهار می‌کند. تصور می‌شود که تمایل فرمیک اسید به یون فریک همچین می‌تواند باعث مت‌هموگلوبینمی گردد که ندرتاً در برخی موارد مسمومیت با متانول دیده می‌شود.

مهار کمپلکس سیتوکروم اُکسیداز در انتهای پایانه زنجیره تنفسی منجر به «هیپوکسی سیتوتوکسیک» می‌شود. اتصال اسید فرمیک به سیتوکروم اُکسیداز مشابه حالتی است که در مسمومیت با سیانید، هیدروژن سولفید و مونواکسید کربن دیده می‌شود، هر چند فرمیک اسید قدرت مهارکنندگی کمتری دارد. مهار سیتوکروم اُکسیداز با کاهش pH افزایش می‌یابد. بنابراین مهارکننده فعال اسید تجزیه نشده است، زیرا غلظت آن با کاهش pH افزایش می‌یابد و غشای داخلی میتوکندری تنها به اسید تجزیه نشده نفوذپذیر است. بنابراین با کاهش مهار سیتوکروم اُکسیداز آسیب سلولی آغاز می‌شود.

سبب‌شناسی اسیدوز

بحث‌های بسیاری وجود دارد که آیا اسید فرمیک مستقیماً عامل اسیدوز است یا اینکه اسیدوز لاکتیک پدید آمده حاصل اثرات ثانویه فرمات است. بررسی‌ها نشان می‌دهد شدت اسیدوز مستقیماً با میزان تجمع اسید فرمیک مرتبط است و کاهش در بی‌کربنات پلازما به موازات افزایش غلظت پلاسمایی اسید فرمیک رخ می‌دهد. این شواهد نشان می‌دهد اسیدوز دیده شده در اوایل سیر بیماری ناشی از تولید مستقیم اسید فرمیک است.

تداخل اسید فرمیک با تنفس داخل سلولی منجر به تولید لاکتات می‌شود و متابولیسیم بی‌هوازی را بیشتر می‌کند. با افزایش غلظت لاکتات، pH پایین‌تر می‌آید و منجر به تولید فرمیک اسید تجزیه نشده بیش‌تر می‌شود. پایین آمدن pH ناشی از لاکتات انتشار اسید فرمیک از غشاهای سلولی را افزایش داده و باعث تضعیف بیشتر دستگاه اعصاب مرکزی، هیپوتانسیون و افزایش تولید لاکتات می‌شود. هم فرمات و هم اسید لاکتیک باعث ایجاد شکاف آنیونی در مسمومیت با متانول می‌شوند. اسیدوز اولیه مشاهده شده در مسمومیت متانول به علت تجمع فرمات است. هیپوکسی بافتی و مهار تنفس سلولی ناشی از فرمات باعث تجمع لاکتات در مراحل بعدی می‌شود.

سمیت چشمی القاشده توسط فرمیک اسید

هرچند ابتدائاً پیشنهاد شده است که فرمالدهید عامل سمیت چشمی متانول است، مطالعات *in vivo* نقش اسید فرمیک را مطرح می‌سازد. سمیت چشمی مستقیماً در اثر اسید فرمیک و نه اسیدوز متابولیک همراه آن ایجاد می‌شود. هر چند اسیدوز انتشار اسید فرمیک به سلول‌ها را افزایش و از این طریق سمیت چشمی را تسهیل می‌کند. در صورت اصلاح اسیدوز تولید و انتشار بیشتر اسید فرمیک کاهش یافته و از آسیب بیشتر به بینایی پیشگیری می‌نماید.

اسید فرمیک تجزیه نشده^{۱۶} مخصوصاً به دیسک اپتیک و نواحی رتینولامینار آسیب زده و باعث ادم دیسک اپتیک، کنده شدن غلاف میلین و ضایعات عصب بینایی می‌شود. اختلال عملکرد شبکه و الکترورتینوگرام در مقایسه با نوروپاتی اپتیک در غلظت‌های پایین‌تر اسید فرمیک رخ می‌دهد.

¹⁶ undissociated

آسیب انتخابی به عصب رتینولامینار و شبکه می تواند به علت جریان خون کوپپوس در کوریوکاپیلاریس و شریان اسپینال سربرال باشد، که اجازه می دهد اسید فرمیک با مواجهه افزایش یافته به دیسک آپتیک مجاور و بخش رتینولامینار عصب بینایی انتشار یابد. این سلولها همچنین بصورت انتخابی به هیپوکسی هیستوتوکسیک آسیب پذیرند، زیرا رشته های عصب بینایی و غلاف میلین آن میتوکندری کمتر و ذخایر پایین تر سیتوکروم اکسیداز دارند زیرا نیازهای متابولیک کمتری دارند.

سمیت عصبی^{۱۷}

تصویربرداری به روش CT، MRI و یافته های آسیب شناختی در اُتوپسی نشان داده است که متعاقب مسمومیت با متانول ادم، آسیب عصبی به بازال گانگلیا، بصورت اختصاصی تر پوتامن، و خونریزی در ماده سفید ساب کورتیکال دیده می شود. بررسی های MRI نشان می دهد، آسیب به این ناحیه به علت ادم سلولی موضعی است. علت ادم موضعی اختلال کارکرد پمپ Na-K ATPase متعاقب مهار سیتوکروم اکسیداز توسط اسید فرمیک است.

فرضیات متعددی برای توضیح آسیب اختصاصی به ناحیه پوتامن مطرح شده است. علت می تواند غلظت موضعی بالای اسید فرمیک بخاطر تخلیه وریدی ضعیف در هسته لنتیکولار یا جریان خون شریانی ناکافی باشد. نشان داده شده است که ناحیه پوتامن در مقایسه با ماده سفید یا بازال گانگلیای مجاور، مصرف اکسیژن و گلوکز پایین تری دارد. تغییرات همودینامیک مثل هیپوتانسیون شریانی و ایسکمی می تواند به پوتامن آسیب بزنند، گرچه در غیاب هیپوکسی و هیپوتانسیون قابل توجه نیز آسیب دیده می شود که نشان دهنده تاثیر مستقیم اسید فرمیک بر روی پوتامن است. هیپوآمونیا^{۱۸} نیز با مسمومیت متانول دیده می شود و شدت آن با افزایش سیگنال ناحیه بازال گانگلیا در تصاویر MRI رابطه دارد.

آسیب ماده سفید ساب کورتیکال نیز در مسمومیت با متانول دیده می شود. پیشنهاد شده است که تغییرات ماده سفید در اثر هیپوکسی بافتی و کنده شدن غلاف میلین رخ می دهد. ضایعات بافت سفید خصوصیات ریخت شناسی سکنه ناشی از ایست گردش خون را نشان می دهد.

۶- خصوصیات بالینی

علائم مسمومیت خالص با متانول معمولاً در عرض نیم تا چهار ساعت ایجاد می شود که بصورت گیجی و خواب آلودگی می باشد. معمولاً بیماران در این مرحله به پزشک مراجعه نمی کنند. علائم مسمومیت با متانول معمولاً به دستگاه اعصاب مرکزی، چشم و دستگاه گوارش محدود می شود. مسمومیت با متانول نوعاً باعث تهوع، استفراغ، درد شکمی و تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی می شود. پس از آن یک دوره نهفته^{۱۹} وجود دارد که تقریباً ۲۴-۶ ساعت، بسته به دوز متانول بلعیده شده، بطول می انجامد و متعاقب آن اسیدوز متابولیک جبران نشده ایجاد می شود که باعث اختلال کارکرد بینایی می شود که می تواند در دامنه ای از تاری دید و تغییرات میدان بینایی، فتوفوبی، اشکال در تطابق نور، دوبینی تا کوری کامل و به طور ناشایع نیستاگموس متغیر باشد.

¹⁷ neurotoxicity

¹⁸ hyperammonemia

¹⁹ latent phase

وجود تاری بینایی با وضعیت هوشیاری دست نخورده قویاً مطرح کننده تشخیص مسمومیت با متانول است. مصرف همزمان اتانول به طور معمول شروع علائم را بیش از ۲۴ ساعت به تأخیر می‌اندازد، تابلویی که به کرات در کشور ما به علت آلودگی هم‌زمان الکل دیده می‌شود. بدیهی است که خود بیمار هم ممکن است استفاده از الکل را در زمان مراجعه به خاطر نداشته باشد. در یک مطالعه بر روی ۳۲۳ بیمار که اتانول آلوده به متانول مصرف کرده بودند، دوره نهفتگی به طور میانگین ۲۴ ساعت بود که در دامنه‌ای از ۴۰ دقیقه تا ۷۲ ساعت را شامل می‌شد. طول مدت نهفتگی یک عامل پیش‌آگهی برای شدت مسمومیت با متانول نیست. متعاقب دوره نهفتگی اسیدوز متابولیک جبران‌نشده و اختلال بینایی رخ می‌دهد. علائم شایع همراه با اختلالات بینایی شامل سردرد، سبکی سر، تهوع، استفراغ، درد شکمی و تنگی نفس می‌باشد. وجود مردمک متسع غیر پاسخ‌دهنده به نور می‌تواند نشان‌دهنده آسیب مغزی شدید یا دیس‌فانکشن مسیرهای بینایی اصلی باشد که با خطر بالای از دست دادن دائمی بینایی همراه است. علائم گوارشی ممکن است در اثر پانکراتیت شدید ایجاد شود. برادی-کاردی، شوک، کوما، طول کشیده، تشنج، اسیدوز پایدار بویژه $\text{pH} < 7$ خصوصاً همراه با عدم پاسخ تنفسی مناسب (و در نتیجه عدم کاهش pCO_2 مناسب)، تأخیر بیش از ۲۴ ساعت در درمان و آنوری علائم پیش‌آگهی بد هستند. در زمان همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول مرگ معمولاً در اثر نارسایی تنفسی و قطع ناگهانی تنفس رخ می‌دهد.

دستگاه اعصاب مرکزی

سردرد، سرگیجه، لثارژی، تیرگی شعور^{۲۰} به صورت شایع در مسمومیت خفیف تا متوسط متانول رخ می‌دهد. متانول در مقایسه با اتانول احساس سرخوشی^{۲۱} کم‌تری ایجاد می‌کند. وقوع اغما و تشنج در موارد مسمومیت شدید پیشنهادکننده ادم مغزی است. علاوه بر کوری افرادی که از مسمومیت شدید با متانول جان به در می‌برند ممکن است دچار سندرم خارج هرمی مشابه پارکینسون شوند که با سفتی عضلات، برادی‌کینزی، چهره ماسکه، لثارژی و دمانس خفیف مشخص می‌شود. این علائم بالینی معمولاً با شواهد رادیوگرافیک نکروز در ناحیه پوتامن و ماده سفید ساب‌کورتیکال همراه است. سایر عوارض نورولوژیک نادر مسمومیت با متانول شدید شامل میلیت عرضی، نقایص شناختی و پسودوبولبارپالزی است.

بینایی

علائم افتالمولوژیک و نشانه‌های مسمومیت متانول در دامنه‌ای از تاری دید و تغییرات میدان بینایی تغییر یافته تا کوری کامل متغیر است. تاری دید، کاهش دقت بینایی، فتوفوبیا و برفکی شدن دید شکایات شایع در بیش از نیمی از بیماران در همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول است. اکثر بیماران مسمومیت با متانول برخی نشانه‌های بالینی ناهنجاری‌های افتالمولوژیک را حتی در غیاب دیس‌فانکشن بینایی نشان می‌دهند. نشانه‌های زودرس مسمومیت با متانول پرخونی دیسک اپتیک و کاهش پاسخ مردمک به نور است. ادم شبکیه پره‌پایلاری و ادم دیسک اپتیک همراه با از بین رفتن فرورفتگی فیزیولوژیک دیسک اپتیک دیرتر از پرخونی دیسک پدید می‌آید. محدودیت هم‌مرکز^{۲۲} میدان بینایی اغلب همراه با اسکوتوما مرکزی رخ می‌دهد. میزان نقایص مردمک و ادم شبکیه با شدت مسمومیت متانول ارتباط دارد. نوعاً پرخونی دیسک اپتیک در عرض ۳ روز فروکش می‌کند اما ادم شبکیه اطراف آن برای هفته‌ها باقی می‌ماند.

²⁰ confusion

²¹ euphoria

²² concentric contraction

مطالعات بر روی مجموعه‌های بیماران مسمومیت با متانول نشان می‌دهد اکثر بیماران کارکرد بینایی خود را به دست می‌آورند، اما عوارض بینایی دائمی در ۲۵-۳۳ درصد بیماران در همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول دیده می‌شود. ناهنجاری‌های بالینی معمولاً در صورت طبیعی بودن معاینه بینایی پس از دوره نهفتگی مسمومیت با متانول ایجاد نمی‌شود. عوارض چشمی دائمی مسمومیت با متانول شامل کاهش واکنش مردمک‌ها به نور، آتروفی دیسک اپتیک، کاهش فرورفتگی فیزیولوژیک دیسک اپتیک، محدودیت محیطی میدان‌های بینایی، اسکوتوم‌های مرکزی، کاهش دقت بینایی، از دست رفتن دید رنگی و کوری است. کوری معمولاً دائمی است گرچه بهبود کارکرد بینایی ممکن است در طول چند ماه بعد از بلع متانول دیده شود.

دستگاه گوارش

متانول نوعاً باعث تهوع، استفراغ و درد شکمی می‌شود. درد شکمی می‌تواند متعاقب ایجاد پانکراتیت شدید باشد، اما غیاب علائم گوارشی ردکننده مسمومیت جدی نیست. پانکراتیت حاد که با افزایش آمیلاز سرم تعریف می‌شود یک عارضه جدی مسمومیت با متانول است. افزایش آنزیم‌های کبدی خفیف و گذرا است.

کلیه

وقوع میوگلوبینوری^{۲۳} یک عارضه نادر در مسمومیت با متانول است. میوگلوبینوری می‌تواند باعث عارضه کلیوی شود.

۷- ارزیابی‌های پاراکلینیک

اختلالات اسید-باز

وجود اسیدوز شدید متابولیک با شکاف آنیونی و اُسمولار افزایش یافته قویاً پیشنهادکننده مسمومیت با متانول یا اتیلن گلیکول است. گرچه وضعیت‌های بالینی دیگر نیز می‌تواند ناهنجاری‌های آزمایشگاهی مشابه ایجاد نماید. مثال‌ها شامل کتواسیدوز دیابتی، کتواسیدوز الکلی، نارسایی چندارگانی، نارسایی مزمن کلیوی و هر بیماری شدید است.

تشخیص افتراقی و استفاده از شکاف اُسمولی

اُسمولاریتی (تعداد اُسمول در هر لیتر محلول) و اُسمولالیتی (تعداد اُسمول موجود در هر کیلوگرم حلال) معیارهایی برای میزان ماده حل‌شده در یک محلول است. شکاف اُسمولی یک تقریب سریع از اجزاء متشکله فعال اُسموتیک اندازه‌گیری‌نشده در سرم بر اساس تفاوت میان اُسمولالیتی اندازه‌گیری‌شده و اُسمولاریتی محاسبه‌شده است. در حالت فیزیولوژیک یک شکاف اُسمولی تقریباً $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ وجود دارد. این شکاف ابتدائاً از کلسیم، آنیون‌های کلسیم، پروتئین‌ها و لیپیدها تشکیل یافته است. در افراد سالم معادله (۱) اُسمولاریته سرم (OC) را بر اساس غلظت سدیم، گلوکز و اوره (BUN) بر حسب mmol/L تخمین می‌زند:

²³ myoglobinuria

معادله (۱) $(OC) = (1.86[Na] + [BUN] + [Glucose]) \div 0.93$ اسمولاریته محاسبه شده

واحدهای غلظت در معادله (۱) mEq/L یا mOsm/L است. برای استفاده از واحدهای سنتی غلظت BUN بر حسب mg/dL را بر ۲/۸ و غلظت گلوکز بر حسب mg/dL را بر ۱۸ تقسیم نمایید. اسمولالیتی (OM) اندازه گیری شده که توسط اکثر آزمایشگاه‌های بالینی گزارش می‌شود به صورت طبیعی در محدوده ۲۷۰-۲۹۰ mOsm/kgH₂O قرار دارد. اسمولالیتی یا اسمولالیتی باید توسط روش freezing point depression اندازه گیری شود، زیرا روش فشار بخار میزان الکلی‌های فرار نظیر اتانول، ایزوپروپانول، متانول و اتیلن گلیکول را کم‌تر از حد واقعی تخمین می‌زند. تفاوت میان اسمولالیتی اندازه گیری شده (OM) و اسمولاریته تخمین زده شده (OC) آن طور که در معادله (۲) نشان داده شده است شکاف اسمولی گفته می‌شود:

معادله (۲) شکاف اسمولی $O_M - O_C = (O_G)$

شکاف اسمولی (OG) بیش از ۱۵-۱۰ mOsm/kgH₂O قابل توجه است. دامنه مرجع OG بستگی به کیفیت تجهیزات آزمایشگاهی مورد استفاده برای اندازه گیری ۴ آیتم دخیل در محاسبه OG دارد و دامنه مرجع دقیق برای اندازه گیری در هر بیمارستان متفاوت است. وجود OG افزایش یافته پیشنهادکننده وجود غلظت‌های قابل توجه اتیلن گلیکول، پروپیلن گلیکول، متانول، اتانول، ایزوپروپانول یا آستن است. گرچه غیاب شکاف اسمولی افزایش یافته وجود غلظت‌های بالای متانول را رد نمی‌کند.

بلع متانول ممکن است شکاف اسمولی قابل توجهی ایجاد نماید. هر میلی گرم متانول در دسی لیتر OG را در حدود ۰/۳۴ mOsm/kg افزایش می‌دهد. غلظت متانول در حد ۵۰ mg/dl شکاف اسمولی را ۱۷mOsm/kg بالا می‌برد. سایر الکلی‌های دارای خواص اسموتیک فعال شامل ایزوپروپانول و اتانول می‌شوند. حداکثر OG متعاقب جذب حداکثری متانول و اتیلن گلیکول و پیش از متابولیسم رخ می‌دهد. هنگامی که متابولیسم شروع می‌شود OG کاهش می‌یابد و شکاف آنیونی افزایش می‌یابد. تحت شرایط طبیعی نوسانات آزمایشگاهی، دقت فرمول و تفاوت در تکنیک‌های تجزیه می‌تواند عامل OG تا ۲۰ mOsm/kg باشد، گرچه در اوایل مسمومیت با متانول OG معمولاً بالاتر از ۲۰ mOsm/kg است، اما در اواخر سیر بیماری و با تبدیل متانول به فرمات می‌تواند در دامنه طبیعی باشد. متابولیت‌های متانول سهم اندکی بر روی OG دارند. فرمات توسط یون سدیم دارای بار الکتریکی می‌شود و بنابراین فرمات حاصل در اواخر سیر مسمومیت متانول سهمی بر روی OG ندارد. در نتیجه در اواخر سیر مسمومیت با متانول OG بازتاب‌دهنده شدت مسمومیت نیست و غیاب OG مسمومیت با متانول را رد نمی‌کند. سایر موادی که در OG سهمی دارند در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. مصرف همزمان اتانول به طور شایع در مسمومیت با متانول دیده می‌دهد و وجود اتانول در سرم بر روی شکاف اسمولی تاثیر می‌گذارد. افزایش ناصحیح OG می‌تواند در اثر وجود یکی از مواد زیر باشد: هیپوناترمی کاذب ثانویه به هیپرلیپیدمی یا هیپرپرولاکتینمی، وجود مواد اندوژن حل شده نظیر آمینواسیدها در طی نارسایی انتهایی ارگانها، کتواسیدوز الکلی، سوریتول، دیاتریزوات (ماده حاجب IVP)، گلیسرین، فروکتوز، پروپیلن گلیکول یا مانیتول.

یک شکاف اسمولی نرمال مسمومیت با متانول را رد نمی‌کند. در مسمومیت‌های خفیف متانول که از نظر بالینی قابل توجه می‌باشند، شکاف اسمولی معیار غیر حساسی ممکن است به شمار آید. در این حالت اندازه گیری غلظت سرمی متانول بهترین گزینه است.

جدول ۲- نقش اسمولال تقریبی برخی الکلی‌ها و کتون‌ها

ترکیب	غلظت (mg/L)	تأثیر بر روی اسمولال (mOsm/kgH ₂ O)
پروپیلن گلیکول	۱۰۰۰	۱۳
اتیلن گلیکول	۱۰۰۰	۱۶
ایزوپروپانول	۱۰۰۰	۱۷
استون	۱۰۰۰	۱۸
اتانول	۱۰۰۰	۲۲
متانول	۱۰۰۰	۳۴

شکاف آنیونی و اسیدوز متابولیک

پلازما از نظر بار الکتریکی خنثی است و غلظت یون‌های مثبت و منفی با یکدیگر برابرند. شکاف آنیونی به اختلاف بین مجموع کاتیون‌های اندازه‌گیری شده با مجموع آنیون‌های اندازه‌گیری شده گفته می‌شود. تحت شرایط طبیعی این شکاف آنیونی نمایان‌گر بار پروتئین‌های دارای بار منفی (آلبومین)، اسیدهای چرب و آنیون‌های غیرآلی (سولفات‌ها، فسفات‌ها) است. به طور طبیعی آزمایشگاه‌ها سدیم، پتاسیم، کلرید و بی‌کربنات را اندازه‌گیری می‌کنند. سدیم و پتاسیم روی هم ۹۵ درصد کاتیون‌های خارج سلولی و کلرید و بی‌کربنات روی هم ۸۵٪ آنیون‌های خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. به صورت طبیعی شکاف آنیونی در حدود ۱۶-۱۲ mmol/L است، اما غلظت‌های واقعی بسته به دقت تجهیزات بین آزمایشگاه‌های مختلف متفاوت است. تولید فرمات و تا حد کمتر لاکتات عامل ایجاد شکاف آنیونی در زمان مسمومیت با متانول است. شکاف آنیونی قابل توجهی در اوایل سیر مسمومیت با متانول دیده نمی‌شود. اسیدوز متابولیک قبل از وقوع شکاف آنیونی شروع می‌شود اما با ادامه یافتن متابولیسم متانول شکاف آنیونی و اسیدوز متابولیک در کنار هم دیده می‌شود. معادله (۳) تعریفی برای شکاف آنیونی ارائه می‌کند:

$$\text{معادله (۳)} \quad \text{شکاف آنیونی} = [(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)]$$

اسیدوز شدید متابولیک در مسمومیت شدید متانول دیده می‌شود. اکثر بیماران با مسمومیت شدید با سطح بی‌کربنات کمتر از ۱۸ meq/L سطح سرمی متانول بالای ۵۰ mg/dl داشته‌اند. در تمام بیماران علامت‌دار باید pH شریانی اندازه‌گیری شود. مرگ‌ومیر بالاترین همراهی را با شدت اسیدوز و غلظت سرمی فرمات نشان می‌دهد و نه با غلظت سرمی متانول. در موارد مسمومیت متانول بدون اسیدوز متابولیک، دیس‌فانکشن بینایی معمولاً رخ نمی‌دهد. فرمات عامل بیش از ۵۰٪ کمبود بی‌کربنات اولیه است. در مراحل بعدی مسمومیت با متانول لاکتات سرمی متعاقب مهار تنفس میتوکندریال توسط فرمات تجمع می‌یابد. علائم بالینی به صورت نزدیک‌تری با اسیدوز متابولیک ارتباط دارد تا با غلظت متانول. تشکیل درون‌زاد فرمات معمولاً ۱/۲ mg/dl است. نشان‌گرهای پیش-آگهی بد شامل غلظت سرمی فرمات بالاتر از ۵۰ mg/dl، اسیدوز با $pH \leq 7.0$ و کوما یا تشنج هنگام پذیرش در بخش اورژانس هستند.

اختلالات هماتولوژیک و بیوشیمیایی

آزمایش‌های روتین در مسمومیت شدید شامل غلظت متانول و اتانول سرمی، الکترولیت‌ها و محاسبه شکاف آنیونی و اُسمولار، کلسیم سرمی، شمارش کامل خون، اوره نیتروژن خون (BUN)، کراتینین، کامل ادرار، اسمولاریته سرمی، آنزیم‌های کبدی، آمیلاز سرمی و کراتین کیناز سرمی می‌شود. آزمایش ایزوآمیلز نشان می‌دهد که بخش اساسی از بالا رفتن آمیلاز می‌تواند ناشی از التهاب غدد بزاقی باشد بنابراین بالا رفتن آمیلاز سرمی لزوماً مطرح‌کننده پانکراتیت نیست. گزارش‌های موردی نشان می‌دهد نارسایی کلیوی میوگلوبینوریک می‌تواند مسمومیت با متانول را پیچیده تر نماید. پانکراتیت شامل پانکراتیت نکروزان شدید یک عارضه شایع مسمومیت شدید با متانول است. بالا رفتن حجم میانگین کورپوسکولار در طول مسمومیت متانول احتمالاً در اثر نتیجه تورم سلولی گسترده اتفاق می‌افتد. هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش لکوسیت معمولاً طبیعی است.

ارزیابی‌های رادیوگرافیک

بیشترین یافته رادیولوژیک متعاقب مسمومیت متانول شدید ضایعات دوطرفه پوتامن است که ممکن است به شکل هیپودنسیتی، نکروز و یا خونریزی باشد. در موارد مسمومیت متانول شدید همراه با کوما CT بدون کنتراست در زمان پذیرش می‌تواند هیپودنسیته در پوتامن و با احتمال کمتر در هسته دم‌دار را نشان دهد. گرچه سی‌تی اسکن مغز معمولاً در ۲۴ ساعت اول پس از بلع متانول طبیعی است. نکروز ساختارها در بازال گانگلیا معمولاً هموراژیک نیستند، گرچه گزارش‌های موردی مسمومیت متانول همراهی نکروز پوتامن در سی‌تی اسکن و یک سندرم دائمی شبه‌پارکینسون را نشان می‌دهد، ضایعات بازال گانگلیا در بررسی‌های تصویربرداری لزوماً با برآیندهای بالینی همراهی نشان نمی‌دهند. گزارش‌های موردی پیشنهاد می‌کنند که دیس‌فانکشن اکستراپیرامیدال در مواردی که ضایعات پوتامن در تصاویر MRI کمتر از یک ماه بر طرف می‌شوند نامحتمل است. نکروز دوطرفه پوتامن اختصاص به مسمومیت متانول ندارد. سایر دلایل نکروز دوطرفه پوتامن شامل بیماری ویلسون، اختلالات نورودژنراتیو خانوادگی، آتروفی اُپتیک لبر، بیماری لی^{۲۴} (انسفالوپاتی نکروزان تحت-حاد) و آسیب هیپوکسیک/ایسکمیک می‌باشند.

گرچه تصاویر اولیه MRI ممکن است ناهنجاری‌های اُپتیک را به رغم وجود نابینایی در معاینه بالینی نشان ندهد، گزارش‌های موردی نشان می‌دهد که تکرار MRI یک ماه پس از مسمومیت با متانول آتروفی کیاسمای اُپتیک و اعصاب بینایی پره کیاسماتیک را نشان می‌دهد. پایداری ضایعات اُکسیپیتال در تصاویر MRI پیشنهاددهنده این است که نقایص بینایی دائمی هستند. سایر یافته‌های شایع مسمومیت متانول در تصاویر CT و MRI شامل ادم مغزی و ضایعات ماده سفید ساب‌کورتیکال خصوصاً در لوب‌های فرونتال، اُکسیپیتال و پاریتال هستند. اجزاء محیطی ماده سفید نیم‌کره‌ای معمولاً دست‌نخورده باقی می‌مانند. ادم مغزی قابل توجه هنگام مسمومیت متانول می‌تواند باعث فشار به سیستم بطنی و فتق سافه مغز شود. ناهنجاری‌های رادیوگرافیک غیرشایع همراه با مسمومیت متانول شامل نکروز پونتین تگمنتال قرینه دوطرفه، نکروز مخچه‌ای و خونریزی ساب‌آراکنوئید است. خونریزی مغزی یک عارضه نادر مسمومیت متانول است. از آنجایی که با گذشت زمان متانول از سرم بیماران محو شده و ضایعات CT و MRI خود را بهتر نشان می‌دهند، استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری می‌تواند جایگزین مناسبی برای تشخیص مواجهه با متانول در کنار سایر روش‌های تاییدی باشد.

²⁴ Leigh's Disease

چهار مطالعه داخلی شامل دو مجموعه موارد و دو گزارش مورد داده‌های ارزیابی‌های رادیوگرافیک مجموعاً ۵۳ بیمار را تامین می‌کنند. جدول داده‌های این مطالعات در پیوست سه آورده شده است.

ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیکال

در ERG موج α منفی فعالیت فتورسپتور و موج β هدایت تکانه را از طریق لایه سلولی دوقطبی شامل سلول‌های گلیال مولر^{۲۵} را بازتاب می‌دهد. کاهش دامنه موج α و β در طول مسمومیت حاد و مزمن متانول رخ می‌دهد. دیس‌فانکشن آپتیک و شبکه‌ای قابل بازگشت می‌تواند در مراحل اولیه مسمومیت با متانول رخ دهد. پتانسیل بینایی برانگیخته^{۲۶} مسیرهای بینایی مغزی را ارزیابی می‌کند. ثبت همزمان flash ERG و flash VEP می‌تواند کارکردهای عصب رتینال و آپتیک را در بیمارانی که همکاری نمی‌کنند یا بیماران با نقایص بینایی آشکار نشان دهد. موج I در flash VEP با موج β در ERG مطابق است. گرچه موج I اطلاعاتی درباره کارکرد شبکه تامین می‌کند، نتایج آزمایش VEP نشان می‌دهد که موج I نرمال در VEP آسیب شبکه را رد نمی‌کند. به صورت مشابهی وجود یک موج طبیعی III نوروپاتی آپتیک را رد نمی‌کند. مرفولوژی موج III غیرطبیعی در flash VEP در بیماری که در کومای عمیق نبوده احتمال ایجاد آپتیک نوروپاتی را مطرح می‌نماید.

تفسیر غلظت سرمی متانول

مجموعه‌ای از عوامل شامل تفاوت در زمان نمونه‌گیری، تفاوت‌های فردی، غلظت متابولیت‌های سمی و بلع همزمان اتانول ارتباط غلظت متانول را با اثرات بالینی پیچیده می‌نماید. علائم بالینی و مرگ و میر عمدتاً با اسیدوز متابولیک همراهی دارد تا با غلظت سرمی متانول. به همین دلیل تظاهرات بالینی و برآیندهای درمان دو بیمار با غلظت‌های سرمی متانول برابر ممکن است بسیار متفاوت باشد. غلظت‌های پایین متانول در میوه‌جات، سبزیجات و انگور و نوشیدنی‌های الکلی مشق شده از میوه‌ها و نوشیدنی‌های حاوی آسپارتام وجود دارد. علاوه بر این سیستم‌های آنزیمی متیل ترانسفراز و دی‌متیلاز به صورت درون‌زاد از اجزایی مثل پکتین متانول تولید می‌کنند. غربالگری نمونه‌های خون از بخش‌های اورژانس بیماران مصرف‌کننده اتانول نشان می‌دهد که تولید متانول درون‌زاد غلظت‌های متانول قابل اندازه‌گیری در برخی بیماران ایجاد می‌کند. غلظت‌های حداکثری متانول زیر ۲۰ mg/dl معمولاً با علائم بالینی همراه نیست، گرچه تفسیر غلظت متانول نیاز به در نظر گرفتن زمان بلع، مصرف همزمان اتانول و وضعیت اسید و باز دارد. غلظت حداکثری متانول بالای ۵۰ mg/dl نشان‌دهنده مسمومیت جدی است، خصوصاً اگر اسیدوز متابولیک و شکاف آنیونی وجود داشته باشد. بلع همزمان اتانول سمیت همراه با غلظت متانول را کاهش و تظاهر علائم و نشانه‌های مواجه با متانول را به تاخیر می‌اندازد.

²⁵ Muller glial cells

²⁶ VEP

اولویت‌ها

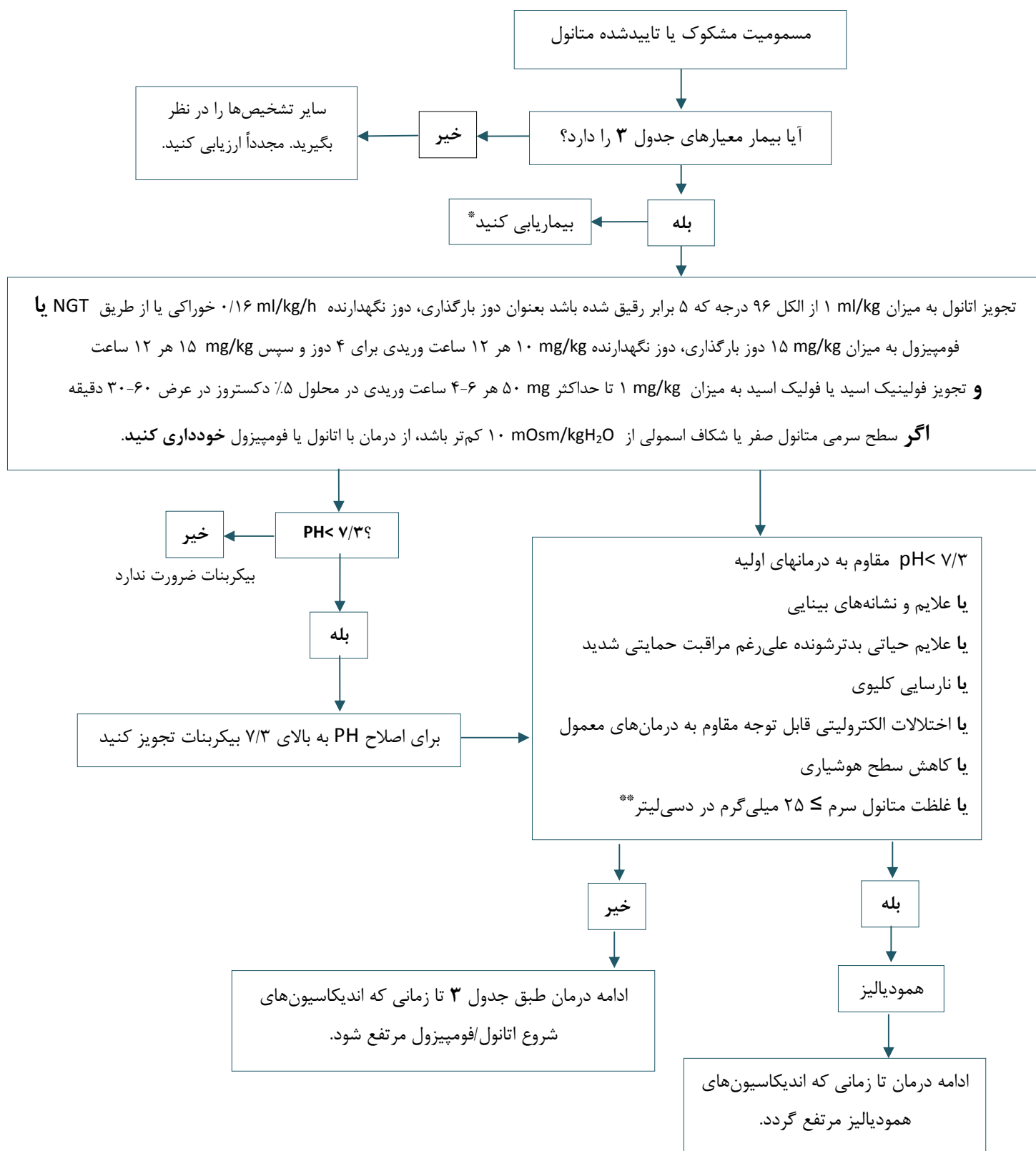
اولویت‌های مدیریت درمان بیمار مسمومیت متانول بستگی به وضعیت بیمار هنگام مراجعه دارد (شکل ۳). وقتی بیماری بلافاصله پس از بلع احتمالی یک محلول حاوی متانول مراجعه می‌کند اولویت اول مهار متابولیسم متانول و سپس اندازه‌گیری میزان کمی متانول است. زمانی که مراجعه‌کننده مصرف همزمان متانول و اتانول را گزارش می‌نماید، مهار متابولیسم متانول محتمل و اسیدوز غیرمحتمل است. اولویت اول اندازه‌گیری سطح اتانول سرم، بررسی از نظر وجود اسیدوز و اندازه‌گیری سطح سرمی متانول است. در هر حالت پس از اندازه‌گیری سطح سرمی متانول توسط آزمایشگاه یا تخمین آن از طریق شکاف آسمولی برنامه‌ریزی برای مهار بیشتر متابولیسم یا تقویت دفع متانول باید انجام شود. با توجه به این که در بیش‌تر اورژانس‌های کشور دسترسی به امکانات آزمایشگاهی برای تعیین سطح سرمی متانول و اتانول وجود ندارد، در صورت مراجعه مورد مشکوک به مسمومیت با متانول اولویت اول ارزیابی علائم بالینی، ABG، اندازه‌گیری الکترولیت‌های خون و تحت نظر گرفتن بیمار است.

همودیالیز صرفاً با هدف کوتاه کردن مدت بستری بیمار اندیکاسیون ندارد. در صورتی که بیمار در پس از بلع احتمالی متانول علائم و نشانه‌های چشمی یا اسیدوز قابل توجه داشته باشد، اولویت اول اصلاح اسیدوز با بیکربنات سدیم، اقدام به تقویت متابولیسم فرمات به CO₂ با تجویز فولینیک اسید، مهار بیشتر متابولیسم متانول به فرمات با فومپیزول یا اتانول و نهایتاً هماهنگی برای همودیالیز برای اصلاح بیشتر اختلالات متابولیکی در صورت ضرورت خواهد بود. شروع این توالی اقدامات نباید به جواب سطح سرمی متانول وابسته باشد. اگر اسیدوز سریعاً پیش از همودیالیز اصلاح شود و مشخص شود که متانولی باقی‌مانده است همودیالیز ممکن است غیرضروری باشد.

تثبیت و مراقبت حمایتی

ارزیابی اولیه باید معطوف به ارزیابی و اصلاح عوارض تهدیدکننده حیات برای راه هوایی، تنفس و گردش خون باشد. شایع‌ترین عوارض جدی مسمومیت با متانول عبارتند از اسیدوز متابولیک، ضایعات چشمی و اغماء. بنابراین مدیریت اولیه درمان باید متمرکز بر پیشگیری از ایجاد این عوارض یا اصلاح آن‌ها باشد. در بیماران با کارکرد کلیوی طبیعی باید مایعات وریدی به حد کافی برای نگهداری برون‌ده ادراری مناسب تجویز شود و بیمار به دقت از نظر شناسایی زودرس نارسایی کلیوی احتمالی مورد ارزیابی قرار گیرد. تشنج گرچه نادر است اما در صورت وقوع باید با دوزهای استاندارد دیازپام یا لورازپام درمان شود. برخی بیماران مسمومیت متانول اختلال وابستگی به الکل دارند، باید برای این بیماران ۱۰۰ میلی‌گرم تیامین داخل وریدی همراه با مولتی‌ویتامین تکمیلی تجویز شود.

شکل ۳- الگوریتم مدیریت درمان مسمومیت با متانول



* منظور از بیماریابی یافتن بیماران در معرض خطری است که هنوز به بیمارستان مراجعه ننموده‌اند. این کار می‌تواند از طریق مصاحبه با بیمار و یا همراهان وی پس از اطمینان بخشی در خصوص رازداری صورت گیرد. باید به بیمار و همراهان درباره خطرات مسمومیت با الکل آلوده به متانول آموزش داده شود و از آنان در یافتن بیماران احتمالی که دسترسی به الکل آلوده داشته و یا احیاناً با بیمار الکل مصرف کرده اند کمک گرفته شود. در صورت مواجهه با هر مورد مسمومیت با متانول لازم است موضوع به ستاد هدایت دانشگاه علوم پزشکی گزارش شود.

* گرچه سطح سرمی متانول بالای ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر باید در بیماران درمان شده با اتانول بعنوان اندیکاسیونی برای دیالیز در نظر گرفته شود، همودیالیز می‌تواند در بیماران درمان شده با فومپیزول به تاخیر انداخته شود. هر چند چنین کاری مدت بستری را به صورت قابل توجهی افزایش می‌دهد. این الگوریتم تامین کننده یک راهنمای عمومی برای درمان است و انحراف از آن براساس قضاوت بالینی پزشک درمان گر توجیه پذیر است.

بررسی های آزمایشگاهی

آزمایش های لازم برای تمام بیمارانی که مقادیر سمی از متانول را بلعیده‌اند عبارت است از: شمارش سلولی خون، الکترولیت‌ها، کامل ادرار، ABG، کلسیم سرم، لیپاز، آمیلاز، کراتین کیناز، اُسمولالیتی و غلظت سرمی اتانول و متانول. در بیمارانی که تغییر سطح هوشیاری، تشنج یا ناهنجاری‌های عصبی موضعی دارند CT یا MRI مغز می‌تواند اندیکاسیون داشته باشد.

شستشوی معده

متانول سریعاً جذب می‌شود و حتی اگر تکنیک شستشوی معده موثر باشد فرصت اندکی برای پیشگیری از جذب وجود دارد. تاکنون مطالعه‌ای که اثربخشی شستشوی معده را بر روی مسمومیت متانول ارزیابی نموده باشد انجام نشده است. توصیه‌های استاندارد مبنی بر شستشوی معده در برخی مقالات دیده می‌شود، اما فاقد شواهدی در حمایت از استفاده از این روش‌ها هستند. استفاده از ایپکاک^{۲۷} - شربت القاکننده استفراغ- به علت افزایش خطر آسپیراسیون ممنوع است و عموماً در بهبود برآیندهای درمانی غیر موثر است. به علت عدم جذب متانول توسط ذغال فعال استفاده از آن توصیه نمی‌شود. گرچه در دو مطالعه یکی در محیط آزمایشگاهی^{۲۸} و دیگری در محیط زنده^{۲۹} پیشنهاد شده است که ممکن است استفاده از ذغال فعال فوایدی در بر داشته باشد، اما محدودیت‌های روش شناختی این مطالعات تعمیم نتایج آن‌ها را غیر ممکن می‌سازد. بنابراین استفاده از ذغال فعال توصیه نمی‌شود. از سوی دیگر در صورتی که مقادیر سمی از ماده‌ای شناخته شده که توسط ذغال فعال قابل جذب است به صورت همزمان مصرف شده باشد استفاده از آن توصیه می‌شود. برای مرور مقالات استفاده از ذغال فعال به پیوست چهارم مراجعه نمایید.

اصلاح اختلالات متابولیکی

شدت اسیدوز در بدو پذیرش بالاترین همراهی را با شدت بیماری و برآیندهای درمانی نشان می‌دهد. اسیدیته اندازه گیری شده با pH زیر ۷/۲۵ باید با بیکربنات سدیم تا رساندن به دامنه طبیعی (۷/۳۵-۷/۴۵) درمان شود. دوزهای بالا ممکن است برای اصلاح اسیدوز لازم شود. خصوصاً اگر الکل دهیدروژناز

²⁷ Ipcac

²⁸ in vitro

²⁹ in vivo

هنوز مهار نشده باشد و تولید اسید فرمیک همچنان ادامه داشته باشد. افزودن بیکربنات به دیالیز در طول همودیالیز می‌تواند به حفظ بیکربنات کمک نماید اما اصلاح اسیدوز با بیکربنات نباید تا شروع دیالیز به تاخیر انداخته شود. اصلاح اسیدوز نسبت اسید فرمیک به فرمات را کاهش می‌دهد. در مقایسه با فرمات، اسید فرمیک تجزیه نشده به صورت قوی تری سیتوکروم اکسیداز را مهار می‌کند. گلیکولیز بی‌هوازی حاصله باعث ایجاد اسید لاکتیک می‌گردد که عامل ایجاد اسیدوز دیررس همراه با مسمومیت شدید متانول و افزایش بیشتر نسبت اسید فرمیک به فرمات است. بر این اساس به صورت قابل انتظاری بروز تشنج و کوما با شدت اسیدوز ارتباط دارد. این علائم بازتاب‌دهنده‌ی اثرات متابولیک مغزی لاکتات و اسید فرمیک است. اصلاح اسیدوز نه تنها تعادل عمومی اسید-باز را بهبود می‌دهد، بلکه همچنین احتمالاً بر روی پاتوفیزیولوژی اختصاصی برای بهبود برآیند موثر است. در گزارش‌های موردی از مجموعه‌های بزرگ بیماران بهبود قابل توجه علائم خصوصاً علائم چشمی همراه با اصلاح اسیدوز دیده شده است. تخفیف اسیدوز همچنین می‌تواند دفع فرمات را تقویت نماید. در یک مطالعه موردی غلظت‌های پیاپی متانول و فرمات بیمار درمان شده با بیکربنات در ۱۲ ساعت اول مراجعه اندازه‌گیری شد. نتایج مطالعه نشان داد دفع فرمات با اصلاح pH افزایش می‌یابد پیش از آن که سایر مداخلات درمانی شروع شود.

مهار متابولیسم متانول توسط اتانول و فومپیزول

منطق استفاده از اتانول و فومپیزول

اتانول تقریباً ۱۰ بار بیش از متانول به آنزیم الکل دهیدروژناز تمایل دارد. بنابراین اتانول از طریق اشغال جایگاه‌های گیرنده الکل دهیدروژناز به صورت رقابتی متابولیسم متانول به متابولیت سمی اش -فرمات- را مهار می‌کند. نشان داده شده است که فومپیزول یک مهارکننده قوی الکل دهیدروژناز در میمون و انسان است. غلظت پلاسمایی ۰/۸ mg/L فعالیت الکل دهیدروژناز را در میمون مهار می‌کند.

اگر اتانول یا فومپیزول بلافاصله پس از مواجهه تجویز شوند می‌توانند تا حد زیادی از تشکیل متابولیت‌های سمی پیشگیری نمایند. برای مثال در یک مجموعه از ۴ مورد مسمومیت با متانول با غلظت‌های اولیه متانول در دامنه ۱۳۵-۳۱ mg/dL نیمه عمر میانگین دفع متانول در طول درمان با اتانول ۴۳/۱ ساعت (۵۲/۰-۳۰/۳ ساعت) بود. گزارش‌های موردی نشان می‌دهند که اتانول از بروز ناهنجاری‌های چشمی، اسیدوز متابولیک و شکاف آنیونی در بیمارانی که با pH نرمال و غلظت بالای متانول و اتانول مراجعه می‌کنند پیشگیری می‌کند. گرچه اتانول از دهه ۱۹۴۰ به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با متانول به کار رفته، اما استفاده از آن از طرف سازمان دارو و غذای آمریکا^{۳۰} مورد تایید قرار نگرفته است. علی‌رغم استفاده مکرر از اتانول برای درمان مسمومیت متانول مطالعه‌ای که به صورت آینده‌نگر اثر آن را برای بهبود برآیندهای بالینی بررسی نماید انجام نشده است.

نشان داده شده است تجویز به موقع فومپیزول در مدل‌های حیوانی از اسیدوز متابولیک و عوارض چشمی همراه با آن پیشگیری نماید. داده‌های درمان ۳۲ بیمار با فومپیزول در دسترس قرار گرفته شده است. از این تعداد ۱۱ بیمار از یک مطالعه آینده‌نگر، ۱۴ بیمار از مجموعه‌های بیماران گذشته‌نگر و ۷ مورد از گزارش‌های موردی است. گرچه هنوز باید شواهد قوی تری درباره اثربخشی فومپیزول در مسمومیت متانول بدست آید.

³⁰ FDA

اندیکاسیون‌های استفاده از اتانول و فومپیزول

اتانول یا فومپیزول باید هر چه زودتر پس از بلع متانول تجویز شوند تا بتوانند از تولید فرمات پیشگیری نمایند. اندیکاسیون‌های پیشنهادشده برای استفاده از فومپیزول و اتانول در جدول ۳ آورده شده است. شواهد درباره میزانی از سطح سرمی متانول که باید در آن اتانول برای پیشگیری از عوارض چشمی به کار رود ناکافی است. توصیه‌های انجام‌شده بر اساس داده‌های محدود بالینی و اتفاق نظر جمعی است.

هیچ داده بالینی برای تایید ارجحیت فومپیزول بر اتانول در درمان مسمومیت متانول در اطفال و بزرگسالان وجود ندارد. عیب اولیه استفاده از فومپیزول قیمت بالا و تجربه بالینی محدود در استفاده از آن است، گرچه تجویز فومپیزول در مسمومیت متانول به دلایل متعدد می‌تواند بر اتانول ارجح باشد. تجویز فومپیزول آسان‌تر و طول اثر آن بیشتر است. تنظیم دوز اتانول پیچیده است و عوارض تجویز و فرمولاسیون در آن بیشتر است. فومپیزول اثر تضعیف‌کنندگی بر روی CNS ندارد و بنابراین با ارزیابی بیمارانی که سایر داروهای سرکوب‌کننده دستگاه اعصاب مرکزی استفاده کرده‌اند تداخل نمی‌کند. از دیدگاه پرستاری فومپیزول هر ۱۲ ساعت یک بار قابل تجویز است در حالی که اتانول نیاز به انفوزیون مداوم یا دوز خوراکی یک بار هر یک ساعت دارد. بنابراین تجویز فومپیزول نیاز به مراقبت حمایتی کمتری دارد. تجویز فومپیزول همچنین نیاز کمتری به اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی همزمان دارد. فومپیزول می‌تواند در مواردی که مصرف اتانول محدودیت دارد به کار رود. به علت خطر افزایش یافته هیپوگلیسمی متعاقب مصرف اتانول استفاده از فومپیزول در مقایسه با اتانول ارجح به نظر می‌رسد. بعلاوه بهتر است زنان باردار در ۳ ماهه اول بارداری اتانول مصرف نکنند. فومپیزول مراقبت بیمارانی را که سابقه سوءمصرف الکل دارند را پیچیده نمی‌سازد. این دارو وابستگی به الکل را تقویت نمی‌کند یا نوعی رضایت برای کسانی که در جایگاه‌های تأدیبی متانول را به عنوان ابزاری برای دریافت اتانول می‌بلعند، فراهم نمی‌نماید. فومپیزول کمتر از اتانول آسیب‌رسان است و این موضوع یک امتیاز بالقوه در درمان کودکان محسوب می‌گردد.

جدول ۳- اندیکاسیون‌های درمان مسمومیت متانول با اتانول یا فومپیزول

معیار

تاریخچه مستند بلع مقادیر سمّی متانول و شکاف اُسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$

یا غلظت مستندشده متانول $< 20 \text{ mg/dL}$

یا تاریخچه یا شک قوی بالینی به مسمومیت متانول و حداقل دو مورد از سه مورد زیر:

الف- $\text{pH} < 7.3$ شریانی

ب- $20 \text{ meq/L} <$ بیکربنات سرم مراجعه کرده باشد.

ج- شکاف اُسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$

* در موارد همه‌گیری توصیه گروه تدوین‌کننده راهنمای بالینی این است که با هرمیزان ظن بالینی به مسمومیت با متانول درمان آغاز شود.

موارد ممنوعیت نسبی استفاده از اتانول و فومپیزول

اتانول باید در بیمارانی که داروهای تضعیف دستگانه اعصاب مرکزی مصرف کرده‌اند با احتیاط تجویز گردد زیرا تجویز اتانول اثرات این داروها را افزایش می‌دهد. در صورتی که بیمار به صورت همزمان دی‌سولفیرام، مترونیدازول یا کلرپروپامید دریافت کرده باشد، متعاقب تجویز اتانول ممکن است گرگرفتگی یا هیپوتانسیون ایجاد شود. باید از تجویز اتانول در بیماران کبدی و تجویز خوراکی آن در بیماران دارای تاریخچه زخم گوارشی، روده‌ای اجتناب گردد. تجویز فومپیزول در کسانی که سابقه افزایش حساسیت به فومپیزول یا سایر ترکیبات پروازول دارند ممنوع است.

فارماکوکینتیک، دوز، تجویز و عوارض جانبی اتانول

فارماکوکینتیک اتانول

اتانول سریعاً از دستگانه گوارش، خصوصاً از دوازدهه جذب می‌گردد. عواملی که تخلیه دستگانه گوارش را به تاخیر می‌اندازند، شامل وجود ماده غذایی و نوع آن، جذب اتانول را کاهش داده یا به تاخیر می‌اندازند. اتانول در تمام آب بدن با حجم توزیع تقریبی $0.7-0.9 \text{ L/kg}$ منتشر می‌گردد. اتانول سریعاً از جفت و سد خونی - مغزی عبور می‌کند. کبد $98-99\%$ دوز جذب شده اتانول را متابولیزه می‌کند، در حالی که کلیه‌ها و ریه‌ها اکثر دوز باقی مانده اتانول را به صورت تغییر نیافته دفع می‌نمایند. کینتیک zero-order در صورت متابولیسم کبدی اتانول در غلظت‌های بسیار پایین ($20-10 \text{ mg/dL}$) یا بسیار بالا ($300-200 \text{ mg/dL}$) مشخص می‌شود. میزان دفع مشخص اتانول تقریباً $15-20 \text{ mg/dL/h}$ ($10-34 \text{ mg/dL/h}$) در بزرگسالان سالم است. میزان دفع اتانول معمولاً در سوء مصرف کنندگان اتانول در مقایسه با سایر افراد بالاتر است.

دوز اتانول

دوز بارگذاری اتانول، $600-800 \text{ mg/kg}$ ($0.06-0.08 \text{ g/kg}$) است. در ابتدا غلظت سرمی اتانول باید به منظور اطمینان از حفظ غلظت سرمی در دامنه درمانی $150-100 \text{ mg/dL}$ هر $2-1$ ساعت پایش شود. این توصیه‌ها بر اساس داده‌های علمی مطالعات دوز- پاسخ نبوده، بلکه از تجربیات بالینی در خلال دهه ۱۹۴۰ به دست آمده است. داده‌های محدودی درباره حداقل غلظت اتانول که برای مسدود ساختن تولید فرمات کافی باشد، در دسترس است. اگرچه تجربیات بالینی نشان می‌دهد که غلظت‌های کمتر از 100 mg/dL موثر است، اما گزارش‌های موردی حاکی از این است که متابولیسم متانول به فرمات زمانی آغاز می‌شود که غلظت اتانول به کمتر از 100 mg/dL برسد. در غلظت‌های متانول $2-1 \text{ mg/dL}$ ، داده‌های تجربی نشان می‌دهند که متابولیسم متانول زمانی رخ می‌دهد که غلظت اتانول به کمتر از $30-20 \text{ mg/dL}$ برسد.

در یک مطالعه، نمونه‌های خون ۲۰ بیمار سوء مصرف کننده اتانول پذیرش شده برای سم زدایی بررسی شد. نتایج مطالعه نشان داد که میانگین غلظت متانول $1/15 \text{ mg/dL}$ و در دامنه $2/8-1/6 \text{ mg/dL}$ قرار داشت. غلظت‌های خونی متانول تا زمانی که غلظت اتانول به زیر 30 mg/dL برسد، ثابت باقی می‌ماند. بطور تئوریک، میزان اتانول مورد نیاز برای پیشگیری از تولید متابولیت‌های سمی بستگی به مقدار متانول موجود دارد و بنابراین، بطور نسبی دوزهای بالاتر اتانول در موارد بلع مقادیر بالایی از متانول لازم است. میانگین دوز نگهدارنده اتانول تقریباً 110 mg/kg/h ($1/4 \text{ mL/kg/h}$) از محلول اتانول 10% است. دوز مناسب از 66 mg/kg/h معادل $0/8 \text{ mL/kg/h}$ از اتانول 10% درصد در کسانی که سابقه سوء مصرف الکل ندارند تا 154 mg/kg/h ($2/ \text{ mL/kg/h}$) از محلول اتانول 10% در سوء مصرف کنندگان الکل متفاوت است (جدول ۴).

جدول-۴: دوزهای درمانی توصیه شده اتانول بر اساس مقادیر میانگین فارماکوکینتیک

حجم	حجم	مقدار مطلق اتانول*	
(محلول وریدی ۰.۱۰٪)***	(محلول خوراکی ۰.۴۳٪)**		
۷/۶ mL/kg	۱/۸ mL/kg	۶۰۰ mg/kg	دوز بارگذاری****
۰/۸۳ mL/kg/h	۰/۲ mL/kg/h	۶۶ mg/kg/h	دوز نگهدارنده استاندارد (غیر مصرف کننده اتانول)
۱/۹۶ mL/kg/h	۰/۴۶ mL/kg/h	۱۵۴ mg/kg/h	دوز نگهدارنده استاندارد (سوءمصرف کننده اتانول)
۲/۱۳ mL/kg/h	۰/۵ mL/kg/h	۱۶۹ mg/kg/h	دوز نگهدارنده حین دیالیز (غیر مصرف کننده اتانول)
۳/۲۶ mL/kg/h	۰/۷۷ mL/kg/h	۲۵۷ mg/kg/h	دوز نگهدارنده حین دیالیز (سوءمصرف کننده اتانول)

تنوع قابل توجهی در سرعت دفع اتانول در میان افراد مختلف وجود دارد. بنابراین، این توصیه‌ها باید به عنوان اصول اولیه در نظر گرفته شوند. پایش دقیق غلظت سرمی اتانول به منظور دست‌یابی به میزان توصیه‌شده لازم است.

*وزن مخصوص = ۰/۷۹

**معادل لیکور رقیق‌نشده ۸۶ درجه (۳۴ گرم اتانول در دسی‌لیتر)

***معادل ۷/۹ g/dL اتانول

****غلظت اولیه اتانول را صفر در نظر بگیرید. دوز اتانول از وضعیت مصرف مزمن اتانول مستقل است.

در موارد شدید مسمومیت در بزرگسالان که در طی آن ممکن است مراقبت طبی چندین ساعت به تاخیر بیافتد، استفاده از تقریباً ۴ اونس دوز خوراکی محلول الکلی ۸۰ درجه قبل یا حین انتقال بیمار به بیمارستان یک گزینه مناسب می‌تواند باشد. معادله ۴ را ببینید.

معادله ۴ (mL) محلول ۸۰ درجه / اتانول (برحسب گرم) = دوز بارگذاری خوراکی

هدف: غلظت سرمی اتانول ۱۰۰ mg/dL (۱۰۰۰ mg/L)

فرض: حجم توزیع (Vd) اتانول ۰/۶ L/kg است.

دوز بارگذاری اتانول (بر حسب گرم) برای بیمار ۷۰ کیلوگرم: ۴۲ گرم = ۷۰ کیلوگرم × ۰/۶ kg/L × ۱۰۰۰ mg/L

فرض: محلول ۸۰ درجه = محلول اتانول ۴۰ درصد با وزن مخصوص ۰/۷۹ g/mL

مقدار اتانول از محلول ۸۰ درجه = $۰/۴۰ \times ۰/۷۹ = ۳۱/۶ \text{ g/100ml}$

حجم مورد نیاز از محلول ۸۰ درجه = دوز بارگذاری = ۴۲ گرم = مقدار اتانول موجود در محلول ۸۰ درجه $\div ۴۲ = ۳۱/۶ \div ۴۲ = ۱۳۲/۹$ میلی لیتر (یا در حدود ۲ میلی لیتر به ازای وزن بدن)

درمان با اتانول باید تا رسیدن غلظت سرمی متانول به کمتر از ۲۰ mg/dL، بهبود علائم بالینی و اصلاح pH شریانی ادامه یابد. در یک مطالعه، در ۴۶ بیمار در یک اپیدمی مسمومیت با متانول در زندان ایالتی میشیگان هیچ عوارضی در بیماران پس از قطع انفوزیون اتانول در سطح سرمی متانول کمتر از ۳۰ mg/dL - ۲۰ رخ نداد. وجود اسیدوز متابولیک، علی‌رغم غلظت سرمی متانول کمتر از ۲۰ mg/dL نشان‌دهنده غلظت بالای فرمات یا علت دیگری برای اسیدوز است. جدول ۴ دامنه دوزهای اتانول را برای گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. برای مصرف کنندگان اتانول در حد متوسط تقریباً مقداری بین مقادیر ذکر شده برای افراد غیر مصرف کننده و سوء مصرف کنندگان الکل باید در نظر گرفته شود. مقدار اتانول تجویز شده، بستگی به نتایج پایش مکرر غلظت سرمی اتانول دارد. متابولیسم اولیه، فراهم زیستی اتانول خوراکی را کاهش می‌دهد، به همین دلیل در صورت استفاده از اتانول تزریقی سطح سرمی حداکثر اتانول سریع‌تر به دست می‌آید. اهمیت بالینی این تفاوت‌های فارماکوکینتیک روشن نیست. دوزهای پایین اتانول، غذا و مصرف مزمن اتانول، متابولیسم گذر اول را افزایش می‌دهند. این تغییرات متعاقب مصرف خوراکی دوزهای متوسط اتانول پس از یک وعده غذای سبک کمتر از ۱۰ درصد است.

تجویز اتانول

در بیمارانی که متانول را همراه با اتانول مصرف کرده‌اند، دوز بارگذاری اتانول باید کاهش داده شود. اتانول می‌تواند در بیمارانی که داروهای متسع‌کننده عروق مصرف می‌کنند، باعث ایجاد آفت فشار خون گردد. محلول‌های داخل وریدی ۱۰ درصد اتانول در حال حاضر در ایران در دسترس نیست. می‌توان محلول ۵٪ اتانول در دکستروز ۵٪ را با جایگزین کردن ۵۶ میلی لیتر از محلول یک لیتری آن با اتانول ۹۵٪ تهیه نمود. همچنین با جایگزین کردن ۱۰۵ میلی لیتر از یک لیتر سرم دکستروز ۵٪ با اتانول ۹۵٪ می‌توان محلول ۱۰ درصد اتانول را تهیه نمود.

اگر الکل مطلق در دسترس باشد باید ۵۳ میلی لیتر از یک لیتر محلول D5A5 با ۵۳ میلی لیتر الکل مطلق یا ۱۰۱ میلی لیتر از یک لیتر سرم D5W با الکل مطلق جایگزین شود. پیش از حل کردن اتانول در سرم باید آن را از یک فیلتر میکرون عبور داد، زیرا این اتانول عاری از آلودگی‌ها نیست. اتانول دیناچوره نباید در محلول رقیق شده استفاده شود. اتانول می‌تواند به صورت خوراکی و به فرم محصولات ۲۰٪ دارویی تجویز شود. تجویز اتانول نیاز به پایش هر ۱-۲ ساعت غلظت سرمی دارد تا زمانی که سطح سرمی آن به دامنه ۱۵۰-۱۰۰ mg/dL برسد. پس از آن که غلظت‌های سرمی اتانول به سطح پایه رسید، می‌توان فواصل اندازه‌گیری سطح سرمی اتانول را به هر ۲-۴ ساعت افزایش داد. کودکان همچنین نیاز به پایش غلظت سطح سرمی گلوکز دارند. تغییرات بین فردی در سرعت متابولیسم و کینتیک‌های محدود شونده اتانول، می‌تواند باعث ایجاد تغییرات وسیع در سطح سرمی اتانول حتی پس از جزیی ترین تغییرات در سرعت انفوزیون آن شود. متعاقباً، هر گونه تغییر در سرعت انفوزیون نیاز به پایش سطح سرمی اتانول به مدت ۱-۲ ساعت دارد تا زمانی که به میزان ثابت در دامنه درمانی برسد. اتانول داخل وریدی باید با پمپ انفوزیون شود و بیمار باید در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شود تا امکان تحت نظر گرفتن نشانه‌های سرکوب CNS و سطح سرمی اتانول وجود داشته باشد.

کینتیک اتانول متعاقب تجویز خوراکی غیرقابل پیش‌بینی‌تر از دوز وریدی است. بنابراین، پایش دقیق غلظت اتانول سرمی بعد از دوزهای بارگذاری خوراکی و تغییرات در دوزاژ خوراکی ضروری است. به علت هیپراسمولاریتی دوزهای بارگذاری اتانول، دوز اولیه اتانول در طول بیش از یک ساعت تجویز می‌شود. به منظور افزایش تحمل، محلول اتانول تا حد ۲۰٪ رقیق شده و هر ساعت یک بار از طریق لوله نازوگاستریک تجویز می‌شود.

استفاده از اتانول در بارداری

درمان مسمومیت متانول با اتانول، کوتاه‌مدت بوده و در طول چند روز انجام می‌شود. انتظار نمی‌رود که استفاده از اتانول به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با متانول، با عوارض جانبی جینی در سه ماه دوم یا سوم بارداری همراه باشد. باید از استفاده از الکل به هر میزان در ۳ ماه اول بارداری اجتناب شود؛ زیرا سندرم جنین الکل با حداکثر غلظت‌های سرمی اتانول در طول یک دوره کوتاه مدت، با آسیب پذیری در حین اُرگانوژنز همراه است.

استفاده از اتانول در کودکان

داده‌های محدودی درباره عوارض انفوزیون اتانول در کودکان وجود دارد. کودکان نسبت به هیپوگلیسمی متعاقب مصرف اتانول حساس‌تر از بزرگسالان هستند.

عوارض جانبی اتانول

اتانول می‌تواند خصوصاً در کودکان و افراد دچار سوء تغذیه، هیپوگلیسمی ایجاد نماید. تجویز اتانول می‌تواند علائم و نشانه‌های بالینی مسمومیت با اتانول را نیز ایجاد نماید. یک محلول ۱۰٪ اتانول هیپراسمولار (۱۷۱۳ mOsm/L) است و می‌تواند باعث ایجاد فلیت موضعی متعاقب تجویز وریدی گردد. این مسئله در سنین پایین جدی است. تجویز اتانول ۱۰٪ به صورت داخل وریدی معمولاً نیاز به دسترسی ورید مرکزی دارد.

فارماکوکینتیک، اثر بخشی بالینی، دوز، تجویز و عوارض جانبی فومپیزول

فارماکوکینتیک فومپیزول

داده‌های فارماکوکینتیک فومپیزول بر اساس تعداد معدودی مطالعه حیوانی و مطالعات انسانی بر روی آزمودنی‌های داوطلب و گزارش‌های موردی است. داده‌های محدودی در مورد اثر سن، جنس، نارسایی کبدی یا اختلال عمل کلیوی بر روی فارماکوکینتیک فومپیزول وجود دارد.

فومپیزول سریعاً از طریق خوراکی جذب می‌شود، اما معمولاً به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. این دارو سریعاً با حجم توزیع تقریبی ۱-۰/۶ L/kg در بدن پخش می‌شود. ۹۷٪ از دفع فومپیزول از طریق متابولیسم کبدی است. متابولیت اصلی در انسان ۴-کربوکسی پیرازول غیرفعال است. سایر متابولیت‌های غیرفعال ۴-هیدروکسی متیل پیرازول و فرم ان-گلوکوزونید کونژوگه ۴-کربوکسی پیرازول و ۴-هیدروکسی متیل پیرازول هستند. فقط ۳/۵-۱ درصد دوز تجویز شده به صورت تغییر نیافته در افراد سالم از طریق ادرار دفع می‌شود. سرعت دفع پلاسمایی فومپیزول بر حسب دوز و طول مدت درمان متفاوت است. در غلظت‌های ۲۵-۸ mg/L، فومپیزول دفع غیرخطی وابسته به دوز نشان می‌دهد که با کینتیک میکایلیس-منتون^{۳۱} تطبیق ندارد. کینتیک‌های پیچیده

³¹ Michaelis-Menton

احتمالاً از عملکرد آنزیم‌های چندگانه متابولیزه‌کننده حاصل می‌شود که برخی از آن‌ها قابل اشباع و برخی قابل احیاء است. فومپیزول کارکرد آنزیم‌های سیتوکروم P450 خصوصاً CYP2E7 را القا می‌کند. سرعت دفع فومپیزول در طول ۴۰-۳۰ ساعت اول پس از دوز اولیه افزایش می‌یابد. القای آنزیمی بعد از این دوره به پایان می‌رسد و دفع فومپیزول با دفع خطی first-order آغاز می‌گردد. در دوزهای درمانی سرعت دفع تقریباً ۰/۴۱ mg/L است و به همین دلیل دوز واحد ۱۰ mg/kg تقریباً در طول ۲۵ ساعت دفع می‌شود.

همودیالیز اغلب همزمان با درمان فومپیزول انجام می‌شود و گزارش‌های موردی نشان می‌دهد که همودیالیز مقادیر زیادی از این آنتی‌دوت را دفع می‌کند. گرچه دفع فومپیزول در بیماران مسمومیت متانول مطالعه نشده، سرعت دفع در ۲ بیمار با نارسایی کلیوی آنوریک به علت مسمومیت اتیلن گلیکول ۱۳۶-۵۰ mg/h و میانگین دیالیزی به ترتیب ۱۱۷ و ۱۳۶ میلی‌لیتر در دقیقه بود. مطالعات بر روی مدل خوکی فومپیزول نشان داده است که قابلیت دیالیز فومپیزول مشابه اوره است. در یک مطالعه روی داوطلبان سالم نشان داده شد کلیرانس کلیوی فومپیزول بسیار پایین است و فقط حدود ۳٪ دوز درمانی به صورت تغییرنیافته در ادرار ترشح می‌شود. کلیرانس کلیوی دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۰/۱۴ ml/min/kg و ۰/۲۲ بود.

تجویز فومپیزول

هر ویال حاوی ۱/۵ گرم فومپیزول است. محلول زرد کم‌رنگ محلول در آب است که ممکن است در دمای اتاق جامد شود زیرا نقطه ذوب آن ۲۵ درجه سانتیگراد است. اگر محلول موجود در ویال جامد شده باشد باید برای مایع نمودن آن را گرم کرد. جامد شدن بر روی ثبات شکل دارویی فومپیزول تاثیری ندارد. فومپیزول باید در حداقل ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم سدیم کلرید ۰/۹٪ یا دکستروز ۵٪ رقیق در طول حداقل ۳۰ دقیقه تزریق شود. تزریق فرم رقیق‌نشده دارو باعث تحریک عروقی می‌شود. محلول آماده شده وقتی در یخچال یا دمای اتاق نگه داشته می‌شود تا ۲۴ ساعت قابل استفاده است.

دوز فومپیزول

در مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی و آزمودنی‌های انسانی نشان داده است که غلظت‌های سرمی فومپیزول بیش از ۰/۸ mg/L مهار مداوم آنزیم الکلی دهیدروژناز ایجاد می‌کند. در یک مطالعه انسانی نشان داده شد تجویز دوز بارگذاری داخل وریدی ۱۵ mg/kg فومپیزول و دوزهای داخل وریدی بعدی ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۴ دوز و سپس ۱۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت غلظت‌های سرمی فومپیزول بیش از ۰/۸ mg/L ایجاد کند.

جدول ۵ دوزهای توصیه شده توسط تولیدکننده فومپیزول را در طول همودیالیز نشان می‌دهد. در این زمان باید فواصل دوزها هر ۴ ساعت باشد. در حال حاضر داده‌های بالینی برای تایید اعتبار این توصیه‌ها ناکافی است. داده‌های یک گزارش موردی پیشنهاد می‌کند که انفوزیون ۱-۱/۵ mg/kg/h فومپیزول در طول دیالیز برای حفظ غلظت‌های درمانی فومپیزول بالای ۰/۸ mg/L کافی است. پایش غلظت فومپیزول بر بالین بیمار غیرضروری است. به علت فقدان داده‌های کافی در حال حاضر توصیه‌های اختصاصی برای تنظیم دوز در جمعیت‌های خاص نظیر افراد مسن، کودکان، بیماران با بیماری کبدی و کلیوی ارائه نشده است.

جدول-۵: دوز توصیه شده فومپیزول هنگام دیالیز

دوز در شروع دیالیز	کمتر از ۶ ساعت از آخرین دوز	دوزی تجویز نمایید
دوز هنگام همودیالیز	۶ ساعت یا بیشتر از آخرین دوز هر ۴ ساعت	دوز بعدی را مطابق برنامه تجویز نمایید
دوز پس از تکمیل دیالیز	کمتر از یک ساعت پس از آخرین دوز	دوز دیگری نیاز ندارد
	۱-۳ ساعت پس از آخرین دوز	۵۰٪ دوز بعدی را مطابق برنامه تجویز کنید
	بیش از ۳ ساعت بعد از آخرین دوز	دوز بعدی را مطابق برنامه تجویز کنید
دوز نگهدارنده پس از جدا شدن از دیالیز	دوز بعدی را ۱۲ ساعت پس از آخرین دوز تجویز نمایید.	

استفاده از فومپیزول بارداری

مطالعات حیوانی برای ارزیابی اثر فومپیزول بر روی سیستم تولید مثل انجام نشده است. اطلاعاتی درباره ترشح فومپیزول در شیر مادر وجود ندارد. به همین دلیل تجویز فومپیزول به زنان باردار و شیرده باید با احتیاط انجام شود و خطرات آن باید در برابر منافع احتمالی آن سنجیده شود.

عوارض جانبی فومپیزول

در کارآزمایی‌های بالینی شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از: سردرد (۱۲٪)، تهوع (۱۱٪)، سرگیجه (۷٪) این عوارض جانبی علی‌رغم غلظت‌های به مراتب بالاتر هم خفیف و گذرا هستند. عوارض جانبی کمتر شایع شامل استفراغ، اسهال، درد شکمی، تاکیکاردی، هیپوتانسیون، سرگیجه، سبکی سر و نیستاگموس، تکلم نامفهوم و مستی است. گزارش‌های موردی به صورت موقت ائوزینوفیلی و راش پوستی گزارش کرده‌اند.

در گزارش‌های موردی عوارض جانبی در ۶ بیمار از ۱۱ بیمار درمان شده با فومپیزول به این دارو نسبت داده شده است. این عوارض عبارت بودند از فلیت، دیس‌پسی، اضطراب، بی‌قراری، سکسکه، واکنش محل تزریق، تاکیکاردی گذرا، راش پوستی گذرا و احساس «عجیب»^{۳۲}. هر یک از این وقایع تنها در یک بیمار اتفاق افتاد به جز بی‌قراری که در ۲ بیمار دیده شد. راش پس از تجویز ۴ دوز فومپیزول در بیمار با تاریخچه واکنش حساسیتی به سولفانامیدها که همزمان متادون، کلونیدین، لورازپام و ویتامین دریافت می‌کرد دیده شد.

در یک مطالعه عوارض جانبی در ۴ مورد از ۱۴ بیمار درمان شده با فومپیزول دیده شد. تهوع و سردرد در یک بیمار، لنفانژیت، احساس سوزش پوست سر و ائوزینوفیلی خفیف گذرا در یک بیمار و تب در ۲ بیمار مشاهده شد. افزایش گذرای غلظت‌های ترانس‌آمیناز کبدی به مدت ۱-۲ هفته متعاقب تجویز

³² strange feeling

فومپیزول دیده شده است، گرچه کارکرد کبدی غیرطبیعی در ۲ کارآزمایی آینده‌نگر در ۱۹ بیمار درمان شده برای مسمومیت اتیلن گلیکول و ۲۵ بیمار مسمومیت با متانول دیده نشد.

علاوه بر این بالا رفتن خفیف و گذرا در غلظت یک یا هر دو ترانس آمیناز در ۶ بیمار از ۱۵ بیمار دریافت‌کننده فومپیزول مشاهده شد. در مطالعات انجام‌شده بر روی موش صحرائی فومپیزول با دوز لازم برای بلوک اثر اتانول هپاتوتوکسیسته ایجاد نمی‌نماید. در یک مطالعه ۳ فرد داوطلب متعاقب دریافت ۳ mg/kg فومپیزول احساس مستی^{۳۳}، سرگیجه و مشکلات خفیف بینایی و تکلم را گزارش کردند. محل انفوزیون فومپیزول خصوصاً با دوزهای بالای ۲۵ mg/ml در عرض ۵ دقیقه ممکن است دچار تورم گردد. هیچ مطالعه‌ای بر روی اثرات سرطان‌زای احتمالی فومپیزول انجام نشده است.

تداخل فومپیزول – اتانول

فومپیزول و اتانول بر روی متابولیسم یکدیگر تأثیر می‌گذارند. در چهار داوطلب سالم مرد غلظت سرمی اتانول معادل ۵۰-۱۵۰ mg/dL (۵۰۰-۱۵۰۰ mg/L) سرعت دفع دوز وریدی فومپیزول معادل ۵ mg/kg را ۵۰٪ کاهش داد. تجویز ۲۰-۱۰ mg/kg فومپیزول یک ساعت بعد از ۰/۵-۰/۷ g/kg اتانول دفع اتانول را تا ۴۰٪ کاهش داد.

فولینیک اسید^{۳۴}

درمان مسمومیت با متانول مشتمل بر درمان‌های علامتی - حمایتی شامل اصلاح اختلالات اسید - باز، پیشگیری از متابولیسم متانول به متابولیت سمی (فرمیک اسید) و افزایش دفع اسید فرمیک با همودیالیز یا متابولیسم افزایش یافته توسط فولینیک اسید است. استفاده بالقوه مفید از فولینیک اسید در تشدید متابولیسم اسید فرمیک اغلب مورد توجه قرار نمی‌گیرد. هیچ کارآزمایی بالینی که مفید بودن استفاده از ترکیبات فولیک اسید را در مسمومیت با متانول نشان دهد، وجود ندارد؛ با این حال مطالعات حیوانی و مطالعات بافتی انسانی پیشنهاد می‌کند که تجویز اسید فولینیک ممکن است مفید باشد. در یک مطالعه در ایران نشان داده شد افزودن فولینیک اسید به رژیم درمان با سطوح پایین‌تر اسیدوز همراه است، اما تفاوت بین دو گروه از نظر سایر برآیندهای درمانی مثل دقت بینایی، کارکرد کلیوی، تعداد روزهای اقامت در بیمارستان و نیاز به درمان با بیکربنات و دیالیز معنی‌دار نبود.

در پیوست پنج شواهد دو مطالعه بالینی درمان مسمومیت با متانول در کشور ایران ارائه شده است.

منطق استفاده از فولینیک اسید

اسید فرمیک در انسان به آهستگی به آب و دی‌اکسید کربن متابولیزه می‌شود. ناتوانی و مرگ ناشی از مسمومیت با متانول تا حد زیادی به علت تجمع اسید فرمیک است. فولات متابولیسم اسید فرمیک را تشدید می‌کند و چنین تصور می‌شود که سمیت آن را کاهش می‌دهد. به صورت دقیق‌تر، فرمات تحت تأثیر فعالیت وابسته به ATP، ۱۰-فورمیل تتراهیدروفولات سنتتاز به ۱۰-فورمیل تتراهیدروفولات تبدیل می‌شود. متعاقب آن ۱۰-فورمیل تتراهیدروفولات توسط ۱۰-فورمیل تتراهیدروفولات سنتتاز کاتالیزه شده و به دی‌اکسید کربن تبدیل می‌گردد. نشان داده شده است که رت‌ها کمتر از پریمات‌ها به مسمومیت با

³³ inebriation

³⁴ Folinic Acid

متانول حساس هستند. حساسیت ذاتی که بر اساس ناتوانی و مرگ مشخص می‌گردد، بطور غیرمستقیم به وجود مشتقات فولات بستگی دارد. هر چقدر موجود زنده مسیر فولات موثرتری داشته باشد، کمتر به مسمومیت با اسید فرمیک مشتق شده از متانول حساس خواهد بود. این تفاوت‌ها در پریمات‌ها و جوندگان به روشن شدن مکانیسم تاثیر فولات به عنوان یک ماده متابولیک یا کاتالیت کمک می‌نماید، و تئوری استفاده از اسید فولینیک به عنوان یک درمان کمکی در مدیریت درمان مسمومیت با متانول را حمایت می‌کند.

ذخایر کبدی فولات پریمات‌ها ۶۰٪ کمتر از جوندگان است. اسید فرمیک متعاقب مصرف متانول در بدن پریمات‌ها تجمع می‌یابد و منجر به اسیدوز می‌گردد که این پدیده در جوندگان مشاهده نمی‌شود. این موضوع به غلظت‌های بالای تتراهیدروفولات در کبد جوندگان نسبت داده می‌شود. وقتی به صورت آزمایشگاهی برای رت‌ها محدودیت فولات ایجاد می‌گردد، اسید فرمیک تجمع یافته و حساسیت رت‌ها به متانول افزایش می‌یابد. وجود فولات درون‌زاد می‌تواند توضیح‌دهنده این موضوع باشد که چرا استنشاق کوتاه مدت متانول در موقعیت‌های شغلی منجر به تجمع فرمات و مسمومیت نمی‌شود، اگرچه این پدیده وابسته به دوز است. زمانی که تماس‌های استنشاقی با مقادیر بیشتر اتفاق بیافتد، این امر بر ظرفیت ذخایر فولات کبد غلبه نموده و در نتیجه تجمع و سمیت ناشی از فرمات اتفاق می‌افتد. مشتقات فولات، اکسیداسیون فرمات را تشدید می‌کند. یک مکانیسم فرضی دیگر برای تجمع اسید فرمیک به صورت مستقل از فولات، عبارت است از تخلیه ذخایر ATP تولید شده از طریق مسیرهای وابسته به فولات، که این امر با میانجیگری توسط فرمات پدید می‌آید.

مقایسه فولینیک اسید و فولیک اسید

فولینیک اسید فرم احیاء شده فولیک اسید است که تحت عنوان عامل سیترووروم^{۳۵}، لوکوورین کلسیم^{۳۶} و ۵-فرمیل تتراهیدروفولات^{۳۷} نیز شناخته می‌شود. در محیط داخل بدن، این ماده سریعاً به مشتقات تتراهیدروفولیک اسید تغییر می‌یابد که شکل فعال زیستی و فرم ذخیره‌ای اولیه در بدن هستند. اگرچه اسید فولینیک به علت آن که نیاز به احیاء متابولیک ندارد نسبت به اسید فولیک ارجح است، اما می‌توان اسید فولیک را در مواردی که اسید فولینیک در دسترس نیست به صورت جایگزین به کار برد.

تجویز و دوزاژ اسید فولینیک

تجویز اسید فولینیک به بیمار دچار مسمومیت با متانول تاییده FDA را ندارد، اگرچه این دارو حاشیه درمانی بالایی دارد و به همین دلیل نسبتاً بی‌خطر است. اسید فولینیک باید به عنوان بخشی از درمان معمول بیماران دچار مسمومیت با متانول در نظر گرفته شود. دوز بهینه اسید فولینیک در بیماران دچار مسمومیت با متانول مشخص نشده است. دوز پیشنهاد شده ۱ mg/kg تا حداکثر ۵۰ mg است که به صورت داخل وریدی هر ۶-۴ ساعت تا زمان دفع متانول و فرمات تجویز می‌گردد. اسید فولینیک باید در محلول ۵٪ دکستروز حل شده و در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه تجویز گردد.

دیالیز

همودیالیز به صورت روتین برای اصلاح اسیدوز، دفع متابولیت‌های سمی، فرمات و کوتاه نمودن سیر بستری از طریق تسریع دفع متانول به کار رفته است.

³⁵ citrovorum factor

³⁶ leucovorin calcium

³⁷ 5-formyl tetrahydrofolate

آثر بخشی همودیالیز - سرعت کلیرانس متانول

همودیالیز به میزان زیادی نسبت به دیالیز صفاقی در برداشت متانول و متابولیت سمی اش (فرمات) ارجح است. سرعت میانگین کلیرانس متانول در طول این فرآیند تقریباً ۲۱۵-۱۲۵ mL/min است که بسته به سرعت جریان خون دارد. برای مثال سرعت کلیرانس متانول اگر جریان خون در طول دیالیز mL/min ۲۷۰ باشد، ۱۷۰ mL/min خواهد بود. در انسان سرعت دفع فرمات نسبتاً آهسته بوده و وابسته به فولات و pH است. همودیالیز، فرمات را به صورت موثری دفع می‌نماید و تعادل طبیعی اسید - باز را بازمی‌گرداند. در یک مطالعه موردی، دیالیزانس فرمات ۲۰۳ mL/min تخمین زده شد.

اندیکاسیون‌ها

همودیالیز باید در حالات زیر در نظر گرفته شود: اسیدوز متابولیک قابل توجه (7.30-7.25 < pH)، ناهنجاری‌های بینایی، نشانه‌های حیاتی رو به وخامت علی‌رغم مراقبت حمایتی شدید، نارسایی کلیوی یا عدم تعادل الکترولیتی که به درمان معمول پاسخ نداده باشد. یکی از اندیکاسیون‌های کلاسیک همودیالیز، غلظت سرمی متانول بالای ۵۰ mg/dL است. اگرچه این غلظت اغلب به عنوان اندیکاسیونی برای همودیالیز در نظر گرفته شده است، معهدا پیش-آگهی خصوصاً مرگ‌ومیر یا اختلالات بینایی پایدار بستگی به شدت اسیدوز دارد و نه غلظت سرمی متانول. در یک مطالعه روی سیر درمان ۱۱۳ بیمار مسمومیت با متانول بستری شده در بیمارستان لقمان حکیم رابطه معنی‌داری بین غلظت سرمی متانول هنگام پذیرش و میزان مرگ‌ومیر دیده نشد (پیوست پنج). به علت دفع کند متانول و اثرات سمی اتانول درمانی، غلظت سرمی بالای متانول به تنهایی اندیکاسیونی برای دیالیز محسوب می‌شود. در یک مطالعه بر روی ۶ بیمار، نیمه عمر سرمی متانول در بیماران تحت درمان با اتانول ۴۳ ساعت بود. با این سرعت متابولیسم، حتی در غلظت‌های متانول در حدود mg/dL ۱۰۰، از طریق درمان با اتانول یا فومپیزول به مدت ۳-۵ روز طول می‌کشد تا سطح سرمی متانول به حدی برسد که بتوان بیمار را ترخیص نمود. نگهداری بیمار در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) برای بیماران و کارکنان دشوار و پرهزینه است.

برعکس درمان با اتانول، استفاده از فومپیزول می‌تواند نیاز به همودیالیز را بر طرف نماید، چراکه خطر مسمومیت بیمار وجود ندارد و پایش در بخش مراقبت‌های ویژه لزومی پیدا نمی‌کند. دوز فومپیزول به صورت ۲ بار در روز است. در ۴ بیمار درمان شده با فومپیزول، نیمه عمر سرمی متانول ۵۴ ساعت بود. در این گونه موارد، همودیالیز نیز می‌تواند در صورت نیاز به دفع سریع متانول در نظر گرفته شود. خطرات، هزینه‌ها و مشکلات بستری طولانی مدت و هزینه‌های فومپیزول باید در برابر همودیالیز مقایسه شود. اگر بیمار غلظت‌های سرمی متانول بالا داشته باشد و همودیالیز نشود، آنالوگ فولات باید تجویز و تعادل اسید - باز بطور دقیق پایش شود. در این حالت در صورت بروز اسیدوز متابولیک، همودیالیز باید شروع شود.

روش‌ها

نقطه پایان دیالیز بطور سنتی غلظت سرمی متانول غیر قابل اندازه‌گیری یا غلظت زیر ۲۵ mg/dL و بهبود تعادل اسید - باز است. وقتی غلظت متانول بالا باشد، دیالیز ۲۱-۱۸ ساعته می‌تواند برای رسیدن به این اهداف لازم باشد. ناهنجاری‌های چشمی می‌تواند به صورت گذرا یا دائم وجود داشته باشد و نباید به عنوان اندیکاسیونی برای تداوم دیالیز در نظر گرفته شوند. توزیع مجدد متانول می‌تواند در عرض ۳۶ ساعت پس از قطع همودیالیز منجر به افزایش غلظت متانول تا ۲۰ mg/dL گردد و ممکن است تکرار همودیالیز لازم شود. در یک مورد با غلظت سرمی متانول بسیار بالا، توزیع مجدد منجر به افزایش غلظت سرمی

متانول تا ۴۰ mg/dL در عرض ۶ ساعت گردید. متعاقباً اُسمولالیتی سرم و الکترولیت‌های سرم باید هر ۴-۲ ساعت برای ۳۶-۱۲ ساعت پس از قطع همودیالیز چک شود.

هنگامی که غلظت سرمی متانول به زیر ۵۰ mg/dL می‌رسد، دیالیز طولانی مدت ضرورتاً در یک گروه از بیماران دریافت‌کننده اتانول یا فومپیزول ممکن است اندیکاسیون نداشته باشد. گزارش‌های موردی بیمارانی را توصیف می‌کنند که متعاقب قطع دیالیز با غلظت‌های سرمی متانول بین ۳۵-۵۰ mg/dL عوارضی را نشان ندادند. در این بیماران کارکرد کلیوی طبیعی بوده و اسیدوز متابولیک فعال نداشتند. این بیماران تا زمانی که غلظت متانول به حد غیرقابل اندازه‌گیری برسد، انفوزیون اتانول را دریافت کردند. اصلاح اسیدوز متابولیک و شکاف آنیونی را می‌توان به عنوان نقاط پایان دیالیز خصوصاً در بیمارانی که اتانول یا فومپیزول دریافت می‌کنند و غلظت متانول سرمی غیرقابل اندازه‌گیری است، دانست.

افزایش دوز اتانول (یا افزودن اتانول ۹۵٪ به دیالیز) برای جبران اتانول از دست رفته هنگام دیالیز ضروری است. دوز فومپیزول نیز باید هنگام دیالیز افزایش داده شود. تجویز اتانول یا فومپیزول باید برای چندین ساعت بعد از قطع دیالیز برای تامین محافظت از هر گونه افزایش احتمالی سطح سرمی متانول ادامه یابد. تجویز آنتی‌دوت را می‌توان وقتی غلظت سرمی متانول به کمتر از ۲۰ mg/dL رسید، قطع نمود. تداوم دیالیز در بیماران دچار ناهنجاری‌های چشمی به تنهایی و یا در علائم مرتبط با خون‌ریزی مغزی، سکنه یا کوما لازم نیست. هیپوفسفاتیسمی^{۳۸} یک عارضه نادر دیالیز طولانی مدت در بیمارانی است که سطح سرمی فسفر طبیعی دارند. درمان برای پیشگیری از این عارضه شامل استفاده از دیالیزات غنی‌شده با فسفر است.

۹- نحوه برخورد با همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول

گروه تدوین‌کننده راهنما بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول در چهار شهر کشور را با استفاده از مرور داده‌های کمی موجود و جمع‌آوری داده‌های کیفی (مصاحبه‌های فردی و بحث‌های گروهی متمرکز) ارزیابی نمود. در پیوست دو جدول شواهد این ارزیابی‌ها ارائه شده است. بیش‌ترین تعداد پذیرش‌شدگان بیمارستان متعاقب بروز همه‌گیری مربوط به شهر قم (۱۸۰ نفر) و کم‌ترین آن مربوط به شهر رشت (۴۴ نفر) بود. در مجموع در ۴ مورد همه‌گیری ۳۸۹ نفر بستری شدند که از این تعداد ۳ نفر زن و ۳۸۶ نفر مرد بودند. داده‌ها نشان می‌دهد بیش‌تر مراجعان از محلات دارای وضعیت اقتصادی، اجتماعی پایین بوده و اغلب مراجعان اتانول آلوده به متانول را در جمع‌ها چند نفره مصرف کرده بودند. مصرف هم‌زمان متانول در جمع‌ها بزرگ‌تر (مهمانی‌ها) در دو شهر گزارش شد.

در دو مورد از چهار همه‌گیری ارزیابی‌شده بروز همه‌گیری در ایان تعطیلات (نوروز) بود. اطلاع‌رسانی به موقع (ظرف ۲۴ ساعت از بروز همه‌گیری) در دو شهر توسط مسئولان درمان دانشگاه به عمل آمد، اما در دو مورد دیگر اطلاع‌رسانی با تاخیر (پس از گذشت ۷۲ ساعت) رخ داد. مصاحبه با کارکنانی که به صورت مستقیم در ارایه مراقبت به بیماران درگیر بودند نشان داد که مراجعه به موقع برای بیماران مبتلا به مسمومیت با متانول اهمیت حیاتی دارد و مراجعه بهنگام تاثیر مستقیم روی برآیندهای مداخله درمانی دارد.

³⁸ hypophosphatemia

بررسی سیر بالینی تعداد از بیماران مسمومیت با متانول نشان می‌دهد علی‌رغم اسیدوز شدید ممکن است بیمار بدون علامت باشد. بعلاوه رابطه مستقیمی میان مقدار متانول مصرف شده، زمان شروع علائم بالینی، شدت علائم بالینی و عوارض شدید و مرگ دیده نمی‌شود. داده‌های کیفی نشان می‌دهد در موارد افرادی که با هم و به مقدار مشابه متانول مصرف کرده بودند سیر بالینی کاملاً متفاوت نشان می‌دهند.

بیشترین تعداد مرگ‌ومیر مربوط به مورد قم (۱۶ نفر) و کم‌ترین آن مربوط به مورد شیراز بود. در چهار همه‌گیری بررسی شده مجموعاً ۴۰ مورد مرگ (۱۰/۲٪)، ۲۰ مورد عوارض بینایی هنگام ترخیص (۵/۱٪) و ۱۰ مورد نابینایی کامل (۲/۶٪) گزارش شد. با توجه به یافته‌ها فوق گروه تدوین‌کننده راهنمای بالینی موارد زیر را برای مدیریت درمان همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول پیشنهاد می‌کند.

بیماری‌یابی فعال

از آن جا که داده‌های کیفی نشان می‌دهد در اغلب موارد مسمومیت با متانول در بزرگسالان متعاقب مصرف گروهی اتانول آلوده رخ می‌دهد، برقراری رابطه درمانی مثبت، ایجاد اعتماد، آموزش و بیماری‌یابی فعال از طریق بیمار، خانواده‌اش و همراهان توصیه می‌شود. آموزش ارایه‌شده در این مورد باید بر اهمیت حیاتی مراجعه به موقع و احتمال بدون علامت بودن علی‌رغم مسمومیت شدید در ۲۴ ساعت اول متمرکز باشد.

اطلاع‌رسانی عمومی

بروز بیش از سه مورد از مسمومیت با متانول در یک منطقه در فاصله زمانی ۲۴ ساعت مطرح‌کننده بروز همه‌گیری است و در این گونه موارد باید اطلاع‌رسانی و آموزش عمومی سریع در نظر گرفته شود. مرور تجربه دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در تامین پاسخ به بروز موارد همه‌گیری مسمومیت با متانول نشان می‌دهد تاخیر در اطلاع‌رسانی (بیش از ۲۴ ساعت) با افزایش قابل توجه موارد مرگ و ناتوانی همراه است.

از آنجا که تشخیص به موقع بروز همه‌گیری و اطلاع‌رسانی از طریق رسانه‌های گروهی محلی با رعایت حساسیت‌ها نقش بسیار مهمی در کاهش موارد مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن دارد باید از کلیه پزشکان شاغل در اورژانس‌ها خواسته شود که موارد مسمومیت با متانول را به ستاد هدایت دانشگاه اطلاع دهند. لازم است همچنین آموزش و هماهنگی لازم با کلیه مسئولین ستاد هدایت دانشگاه‌ها برای حساسیت نسبت به موارد گزارش شده مسمومیت با متانول بعمل آید.

به منظور آشنا نمودن پزشکان و سایر کارکنان شاغل در اورژانس‌ها با نحوه مدیریت درمان مسمومیت با متانول لازم است یک نسخه از خلاصه کاربردی و متن کامل این راهنما در کتابخانه اورژانس بیمارستان‌ها موجود باشد. لازم است همچنین طی یک کارگاه یک روزه مفاد این راهنما در خصوص تشخیص مسمومیت با متانول، درمان استاندارد آن و نحوه برخورد با موارد همه‌گیری به کارکنان اورژانس‌های کلیه بیمارستان‌ها آموزش داده شود.

تاکید بر پیام‌های آموزشی زیر در ارتباط با رسانه‌های جمعی توصیه می‌شود:

- تاکید بر پرهیز از مصرف هر گونه مشروبات الکلی؛
- آموزش درباره عوارض وخیم مسمومیت متانول شامل نابینایی و مرگ؛

- آموزش درباره علائم مسمومیت با متانول شامل علائم گوارشی، بینایی و دستگاه اعصاب مرکزی؛
- آموزش درباره این موضوع که در اوایل سیر بالینی مسمومیت با متانول علی‌رغم سیر پیش‌رونده مسمومیت و اسیدوز بیمار بدون علامت است؛
- آموزش درباره لزوم مراجعه فوری افرادی که در طول هفته گذشته مصرف مشروبات الکلی داشته‌اند؛
- معرفی مرکزی تخصصی برای مراجعه بیماران

پیشگیری اولیه

بررسی‌ها نشان می‌دهد علی‌رغم اطلاع‌رسانی به موقع بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول با مرگ‌ومیر و عوارض شدید (شامل نابینایی) همراه است. در مورد همه‌گیری رشت علی‌رغم اطلاع‌رسانی در روز دوم، در سه روز اول بروز همه‌گیری ۹ مورد مرگ گزارش شد. با توجه به آن که در برخی موارد بروز همه‌گیری‌های مسمومیت با متانول مقارن با ایام تعطیلات است، اطلاع‌رسانی عمومی توسط رسانه‌های گروهی پیش از شروع ایام تعطیلات و آموزش درباره خطرات مصرف هر گونه مشروب الکلی با در نظر گرفتن حساسیت‌ها فرهنگی ممکن است اثر پیشگیرانه بر بروز موارد جدید همه‌گیری داشته باشد.

فهرست منابع

منابع فارسی

آقا بیگلویی ع، پژومند ع، توفیقی ح. تعیین فراوانی مواد شیمیایی و دارویی در موارد اقدام به خودکشی منجر به بستری در بخش مسمومین بیمارستان لقمان تهران، زمستان ۱۳۷۹. مجله پزشکی قانونی زمستان ۱۳۸۱، ۳۰(۹): ۳۹۸-۳۸۹.

افضلی س، رشیدی پ، بررسی یک ساله علل مرگ و میر ناشی از مسمومیت‌های دارویی و شیمیایی در بیمارستان سینا همدان طی سال ۱۳۸۰. مجله علمی دانشگاه ع پ و خ ب همدان. سال دهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۲، شماره مسلسل ۲۹: ۶۲-۶۱.

ایزدی‌مود ن، قشلاقی ف، شرفی ا. بررسی مسمومیت‌های منجر به فوت در بخش مسمومین مرکز پزشکی نور اصفهان مجله علمی پزشکی قانونی پاییز ۱۳۸۲؛ ۳۱(۹): ۱۲۲-۱۲۶

ایزدی مودنسترن، یراقی، قشلاقش ف، مجیدی /، علل، درمان و پیامد تشنج در بیماران مسموم با داروها و سموم تشنج‌زا: مطالعه در ۶۶ بیمار. مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه ع پ تهران دوره ۶۶، شماره ۳، خرداد ۱۳۸۷، ۲۲۰-۲۱۴.

بوشهری ب، یکتا ز، زارعی خیرآباد ع، کبیری س، کاظم‌پور آ. فراوانی مصرف مواد شیمیایی و دارویی در مسمومین بستری در بیمارستان طالقانی در سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۰. مجله علمی پزشکی قانونی / سال ۱۰، شماره ۳۵، پاییز ۱۳۸۳: ۱۳۱-۱۲۶.

جلالی ن، پژومند ع، عبدالمهی م، شادنی ش. وضعیت مرگ و میر ناشی از مسمومیت‌های حاد شیمیایی و دارویی در تهران (۷۷-۱۳۷۶). مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل زمستان، ۱۳۷۹ (۱۳): ۴۱-۳۱.

جلالی ن، پژومند ع، فرهنگ ع، کاهانی ع. بررسی اپیدمیولوژی مرگ و میر ناشی از مسمومیت‌های دارویی و شیمیایی. پزشکی قانونی، مهر و آبان ۱۳۷۸ جلد: ۵ نسخه: ۱۷ صفحات: ۱۶ الی ۲۵

حسینان مقدم ح، پژومند ع، سرجمعی س. بررسی اپیدمیولوژیک مسمومین بستری در بیمارستان لقمان تهران در سال ۱۳۸۳. مجله علمی پزشکی قانونی زمستان ۱۳۸۶؛ ۱۳(۴): ۲۴۰-۲۳۵.

حسینان مقدم ح، پژومند ع. بررسی یکساله مسمومیت‌های نوجوانان و بالغین بستری در بیمارستان لقمان حکیم تهران در سال ۱۳۸۴. پژوهنده، مرداد و شهریور ۱۳۸۶: ۳۸۶ شماره پی در پی ۱۶۹: ۵۷-۱۷۶.

خیرآبادی غ، مسمومیت‌های عمدی و اتفاقی و ارتباط آن با برخی ویژگی‌های فردی مسمومین. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان سال ششم، شماره ۲۱، پاییز ۸۰، ۲۹-۲۶.

عطاران ح، شریعت م. مرگ‌های ناشی از مسمومیت حاد بررسی اپیدمیولوژیک سال ۱۳۷۴ شهرستان مشهد پزشکی قانونی، مهر و آبان ۱۳۷۵ جلد: ۳ نسخه: ۱۰ / صفحات: ۳۴ الی ۵۰

کریمی م، ابراهیم‌زاده م ع، یوسفی پ، خانی ک، بررسی علل و عوامل مسمومیت‌های دارویی در بیمارستان‌های بوعلی و نیمه شعبان ساری در سال‌های ۸۱-۱۳۷۹. مجله دانشگاه ع پ ایران سال یازدهم، شماره ۴۲، پاییز ۱۳۸۳: ۶۳۶-۶۲۹.

مرتضوی مقدم س، سعادت‌جو س، اولیایی س. همه‌گیرشناسی مسمومیت‌های اتفاقی در مسمومین مراجعه‌کننده به دو مرکز درمانی - آموزشی بیرجند ۱۳۷۹. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند ۱۳۷۹ (۱۷): ۸-۵.

مرتضوی م، سعادت‌جو س. همه‌گیرشناسی مسمومیت‌های عمدی در مسمومین مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های بیرجند (سال ۱۳۷۹). مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند ۱۳۸۰ (۱۸): ۳۳-۲۸.

مژده م، افضلی س. معرفی یک مورد عوارض و تظاهرات خاص نورورادیولوژیک ناشی از مسمومیت با متانول. مجله علمی پزشکی قانونی، دوره ۱۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴، ۹۴-۹۱.

مقدسی م، شهیدی ج، زمانی ب، بن عیسی ف، اکبریان م، عابدسنجانی م، مهرپور م، میرزاده ص. مسمومیت متانول با نیکروز پوتامن و ماده سفید همراه با پارکینسونیسم معرفی یک مورد. فصلنامه علوم مغز و اعصاب ایران، زمستان ۱۳۸۰، ۱(۴): ۴۲-۳۹. (چکیده مقاله)

نجاری ف، افشار م، گزارشی از مسمومیت‌های منجر به مرگ که به پزشکی قانونی کشور در سال ۱۳۸۰ ارجاع شده بودند. مجله دانشگاه ع پ ایران، سال یازدهم، شماره ۴۰، تابستان ۱۳۸۳، ۳۱۸-۳۰۹.

منابع انگلیسی

- Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997; 35(4):387-93.
- Balali-Mood M. Patterns of acute poisoning in Mashhad, Iran 1993-2000. *Journal of Clinical Toxicology*, 2007, 42(7):965-975.
- Ghazi-Khansari M, Oreizi S. A prospective study of fatal outcome of poisoning in Tehran. *Vet Hum Toxicol*. 1995 Oct;37(5):449-52.
- Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia SH. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum & Exp Toxicology* 2007, 26:583-586.
- Moghadami M, Masoumpoor M, Tabei SMB, Tabaei SMH, Sadeghi H, Gholami K, Lankarani KB. Therapeutic Response to Folinic Acid in Methanol Poisoning Epidemic in Shiraz. *Iran J Med Sci* March 2008; Vol 33 No 1
- Moghadamnia AA, Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. *EMRO J Public Health* Vol 8, No 1, Jan 2002.
- Poisoning, The American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol, Barceloux, Donald G., Bond, G. Randall, Krenzelok, Edward P., Cooper, Hannah and Vale, J. Allister. 'American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning', *Clinical Toxicology*, 2002, 40:4, 415 – 446.
- Sanei Taheri N, Hassanian Moghaddam H, Moharamzad Y, Dadgari S, Nahvi V. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *European Journal of Radiology*, 2008, Epub ahead of printing.
- Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, Borhani Haghghi A, Salooti A, Meshksar A, Abbasi HR, Moghadami M, Nabavizadeh SA. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiography* 2007, 49:427-435.
- Shadnia S, Esmaily H, Sasanian G, Pajoumand A, Hassanian-Moghaddam H, Abdollahi M. Patterns of acute poisoning in Tehran-Iran in 2003. *Hum Exp Toxicol* 2007, 26:752-756.

پیوست یک - جدول شواهد مطالعات همه گیری شناسی و مرگ و میر مسمومیت با متانول در بزرگسالان (≤ ۱۲ سال)

ردیف	مؤلف	توصیف مطالعه	نتایج	یافته های مهم
۱	قاضی خوانساری، عریضی ۱۹۹۵ (چکیده مقاله)	گزارش موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت در مراجعه کنندگان به بیمارستان - های مختلف تهران (سال مشخص نشده است)	در یک مطالعه ۱۹۴ مورد مسمومیت منجر به مرگ مراجعه کننده به بیمارستان های شهر تهران بررسی شد. ۵۵٪ مرگ ها قابل انتساب به خودکشی بود. شایع ترین سموم استفاده شده داروها بودند (۲۷٪) و با فاصله نزدیکی آفت کش ها (۲۴٪) قرار داشتند. بنزودیازپین ها و ضدافسردگی های سه حلقه ای عامل ۳۸٪ مسمومیت های دارویی بودند. دیازپام (۶۱٪) شایع ترین داروی گروه بنزودیازپین ها و ایمی پیرامین (۴۴٪) و آمی تریپتیلین (۳۳٪) شایع ترین داروهای گروه ضدافسردگی ها بودند. ۵۸٪ مرگ ناشی از آفت کش ها ناشی از حشره کش ها بود. بعد از آفت کش ها، ۱۳٪ مرگ ها به علت مواد شیمیایی بود که از میان آن ها موبیر و سوء مصرف حلال ها مسئول ۸۸٪ موارد محسوب می شدند.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده به مسمومیت با حلال ها اشاره شده است.
۲	عطاران و شریعت ۱۳۷۵ (چکیده مقاله)	گزارش موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت در مراجعه کنندگان بیمارستان امام رضا (ع) مشهد ۱۳۷۴	از مجموع ۹۳ مورد مرگ بر اثر مسمومیت حاد در درمانگاه و بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع) مشهد طی سال ۱۳۷۴، تعداد ۶۷ مورد مربوط به مشهد و حومه آن بوده که شامل ۴۱ نفر مذکر و ۲۶ نفر مؤنث با میانگین سنی ۳۴/۳ سال و انحراف معیار ۲۲/۲ سال می باشد. بیشترین موارد، در گروه سنی ۱۶ تا ۲۵ سال مشاهده گردید (۲۲/۷ درصد). علل بروز مسمومیت های حاد منجر به فوت شامل: خودکشی (۳۴/۳ درصد)، سوء استفاده از مواد و داروها (۲۶/۸ درصد)، اتفاقی (۱۹/۴ درصد)، جنائی (۱/۵ درصد) و نامعلوم (۱۸ درصد) می گردید. شایعترین عامل مسمومیت حاد منجر به فوت، مواد مخدر بود (۳۲/۸ درصد موارد) و پس از آن آفت کش ها (۱۸ درصد)، عوامل دارویی (۱۵ درصد)، عوامل شیمیایی (۱۰/۴ درصد)، داروی نظافت (۹ درصد)، جانوران سمی (۱/۵ درصد) و عوامل نامعلوم (۱۳/۳ درصد) قرار داشتند. بیشترین راه تماس با عامل مسمومیت طریقه خوراکی (۷۶ درصد) و پس از آن استنشاقی (۴/۵ درصد)، تزریقی (۳ درصد)، گزش جانوران سمی (۱/۵ درصد) و موارد نامعلوم (۱۵ درصد) بود. حداکثر شیوع	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده

	مرگ‌های ناشی از مسمومیت حاد در فصل بهار مشاهده گردید. تعداد ۱۹ مورد (۲۸/۴ درصد) قبل از رسیدن به بیمارستان فوت کردند و ۴۸ مورد دیگر (۷۱/۶ درصد) پس از بستری شدن در بخش مسمومین فوت نموده بودند. بیشترین تعداد مرگ و میر در بیمارستان در روز اول بستری شدن رخ داده بود.			
۳	عبداللهی و همکاران ۱۹۹۷ (چکیده مقاله)	گزارش موارد مسمومیت مراجعه‌کننده به بیمارستان لقمان در یک دوره ۶ ماهه در سال ۱۳۷۳ (تمام گروه‌های سنی)	در یک مطالعه موارد مسمومیت مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان در یک دوره شش ماهه در سال ۱۳۷۳ مورد بررسی قرار گرفت. کل موارد مسمومیت ۷۰۰۰ نفر بودند. نسبت زن به مرد ۱/۸ بود. شایع‌ترین علت مسمومیت در بزرگسالان داروها بودند که از میان آن‌ها فراوانی موارد مسمومیت با بنزودیازپین‌ها (۲۴/۵٪) بیش از سایر داروها بود. ضداسفردگی‌ها (۲۰/۵٪) و ضددردها (۱۸٪) در رده‌ها بعدی قرار داشتند. شایع‌ترین علت مرگ (در کودکان و بزرگسالان) مسمومیت با حشره‌کش‌ها (۱۹/۲٪) بود. باربیتورات‌ها (۱۸/۶٪) و ترکیبات افیونی (۱۶/۲٪) در درجات بعدی قرار داشتند. حشره‌کش‌های ارگانوفسفره مسئول ۵۷٪ کل موارد مرگ ناشی از حشره‌کش‌ها بودند. ۸۷/۵٪ موارد مرگ قابل انتساب به خودکشی بودند.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ‌ومیر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده
۴	جلالی و همکاران ۱۳۷۸ (چکیده مقاله)	گزارش موارد مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت در میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سالهای ۱۳۷۵	یک بررسی توصیفی در سال ۱۳۷۵ در بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم که تنها مرکز پذیرش در سطح تهران است، در بیمارانی که بالای ۱۲ سال سن داشته‌اند انجام شد. اطلاعات لازم در فرمهای مخصوص جمع‌آوری و با تجزیه و تحلیل فاکتورهای لازم از فرمها و پرونده‌ها و گواهی فوت بیماران، پارامترهایی چون سن، شغل، عامل و زمان آلودگی، زمان پذیرش، سوابق بیماری، مدت زمان بستری، وضعیت بیمار در بدو پذیرش، اقدامات حاد اختصاصی و عوارض منجر به فوت جمع‌آوری شد. در این بررسی از ۱۶۵۳۱ مورد بیمار مسموم دارویی و شیمیایی ۱۷۸ مورد فوت نموده بودند که مواد اپیوئیدی با ۲۶ درصد، سموم نباتی با ۱۲ درصد، داروی نظافت با ۸ درصد، قرص برنج با ۴/۹ درصد، متانول با ۳/۳ درصد، داروهای قلبی با ۱/۳ درصد و خواب‌آورها با ۱/۲ درصد بیشترین عامل مرگ را در مسمومیت‌ها بخود اختصاص داده‌اند از موارد فوق ۷۶ درصد عمدی و ۱۶/۹ درصد اتفاقی و ۶/۷ درصد نامشخص بوده است. مهم‌ترین عارضه منجر به فوت	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ‌ومیر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ‌ومیر مسمومیت با اتانول: گزارش نشده مرگ‌ومیر مسمومیت با متانول: ۳/۳٪

		نارسانی تنفسی بود.		
۵	جلالی و همکاران ۱۳۷۹ (چکیده مقاله)	گزارش موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت در میان مراجعه کنندگان به بیمارستان لقمان حکیم تهران طی سالهای ۱۳۷۶-۱۳۷۷	۳۵۵۸۰ نفر بیمار مسموم بالای ۱۲ سال پذیرش شدند. ۵۳٪ بیماران سرپایی درمان شدند و بقیه بستری گردیدند. از این تعداد مراجعه کننده، ۳۴۶ نفر (۰/۹۷٪) فوت شدند. ۷۱٪ فوت شدگان مذکر بودند. در ۵۷/۵٪ موارد علت مسمومیت عمدی، ۳۵٪ موارد ناشی از سو مصرف، ۵٪ تصادفی، ۲٪ نامشخص و ۰/۵٪ موارد شغلی بود. شایعترین عوامل مسمومیت منجر به فوت به ترتیب عبارت بودند از: مواد مخدر ۳۹/۵٪، داروها ۲۱/۷٪، حشره کشها ۱۷/۳٪، نامشخص ۷/۸٪، مواد موبر ۶/۶٪، الکلها ۳٪، سیانید و منوکسیدکربن ۲/۶٪، گزیدگیها ۰/۶٪، مواد سوزاننده ۰/۶٪ و گیاهان سمی ۰/۳٪.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ۳٪ مرگ و میر ناشی از مسمومیت با متانول به تفکیک گزارش نشده است.
۶	خیرآبادی ۱۳۸۰	گزارش موارد مسمومیت (عمدی و اتفاقی) مراجعه کننده به بیمارستانهای توحید و بعثت سنندج در فاصله زمانی خرداد تا آبان ۱۳۷۷ (تمام گروههای سنی)	در این مطالعه تعداد ۲۴۰ نفر از مراجعه کنندگان به بیمارستانهای توحید و بعثت سنندج که تشخیص مسمومیت گرفتند مورد بررسی قرار گرفتند. نوع مسمومیت در ۱۳۱ نفر (۵۴/۶٪) عمدی و در ۱۰۹ نفر (۴۵/۳٪) اتفاقی بوده است. دادهها به تفکیک نوع دارو یا ماده سمی منجر به مسمومیت شده و میزانهای مرگ و میر ناشی از مسمومیت گزارش نشده است. برخلاف سایر مطالعات مرور شده در این جا تمام گروههای سنی در مطالعه وارد شده اند.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده
۷	آقایگلویی و همکاران ۱۳۸۱	گزارش موارد اقدام به خودکشی با استفاده از دارو یا سموم در مراجعه کنندگان به بخش مسمومین بیمارستان لقمان، زمستان ۱۳۷۸	از ۱۵۲۵ بیماری که با تشخیص مسمومیت در بیمارستان لقمان بستری شدند، ۵۰۰ بیمار اقدام به خودکشی نموده بودند، که ۶۲/۶٪ زن و ۳۷/۴٪ مرد بودند. شایعترین داروی مصرف شده بصورت منفرد بنزودیازپینها ۶۰ مورد (۴۲/۵٪)، ضدافسردگیهای سه حلقه ای ۳۰ مورد (۲۱/۳٪)، بتابلوکرها ۱۷ مورد (۱۲٪) بود.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده

		در ۶/۴٪ افراد الکل و مواد مخدر را بصورت تنها (۴/۸٪) و یا همراه با سایر داروها برای خودکشی استفاده نموده بودند.		
۸	مقدم نیا، عبداللهی ۲۰۰۲	گزارش موارد مسمومیت مراجعه کننده به چهار بیمارستان استان مازندران در یک دوره سه ساله ۲۰۰۰-۱۹۹۷ (۱۳۷۹-۱۳۷۶) (تمام گروه‌های سنی)	از میان ۱۷۵۱ مراجع ۹۷۲ نفر (۵۵/۵٪) زن و ۷۷۹ نفر (۴۴/۵٪) مرد بودند. ۷۹٪ موارد مسمومیت در اثر داروها و ۲۱٪ به علت ترکیبات شیمیایی بود. شایع ترین نوع مسمومیت عمدی (۵۱٪) و در مراحل بعد مسمومیت‌های اتفاقی (۳۲٪) و شغلی (۸٪) قرار داشتند. مسمومیت با الکل (اتانول و متانول) ۳٪ موارد مسمومیت با مواد شیمیایی را شامل می‌شود و پس از مسمومیت با حشره-کش‌ها، ترکیبات آفیونی، فسفید آلومینیوم، جوته کش‌ها و نفت در مقام ششم قرار دارد. میزان مرگ و میر در این مطالعه ۹٪ بود. ۶۵٪ موارد مرگ و میر مرد و ۳۵٪ زن بودند. شایع ترین علل مرگ و میر در این مطالعه حشره کش‌ها و در مراحل بعد فنوباریتال و ترکیبات آفیونی بودند. مسمومیت با الکل غیر شایع بود، اما مواردی از مسمومیت با متانول وجود داشت که در بیش تر موارد منجر به مشکلات بینایی گردید. در این مطالعه به موارد مرگ و میر ناشی از الکل یا متانول اشاره نشده است.	به مصرف الکل به تنهایی یا همراه با سایر مواد برای اقدام به خودکشی اشاره شده است.
۹-۱۰	مرتضوی مقدم و همکاران ۱۳۷۹؛ ۱۳۸۰ (چکیده مقالات)	گزارش موارد مسمومیت‌های عمدی و غیر عمدی مراجعه کننده به دو بیمارستان شهر بیرجند در سال ۱۳۷۹	از مجموع ۶۰۲ مورد مسمومیت، ۲۷۲ نفر (۴۵/۲٪) مسمومیت اتفاقی بود که از این تعداد ۱۰۱ نفر زن (۳۷/۱٪) و ۱۷۱ نفر مرد (۶۲/۹٪) بودند. شایع ترین عامل مسمومیت داروها بوده و بعد از آن به ترتیب: مواد غذایی، مواد مخدر، مواد شیمیایی و نفت قرار داشت. از مجموع ۶۰۲ مورد مسمومیت، ۲۲۲ مورد (۳۶/۸٪) مسمومیت عمدی به «قصده آسیب» و ۸۵ مورد (۱۴/۸٪) مسمومیت عمدی «بدون قصده آسیب»، و بقیه موارد را انواع دیگر مسمومیت‌ها از جمله موارد اتفاقی تشکیل می‌دادند. مسمومیت‌های به «قصده آسیب» عمدتاً ناشی از بنزودیازپین‌ها بود، اما در رابطه با مسمومیت‌های عمدی بدون «قصده آسیب» بیشترین فراوانی ناشی از مصرف بیش از حد مواد مخدر و در مرحله بعد ناشی از ضدافسردگی های سه-حلقوی بود.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده مرگ و میر ناشی از مسمومیت با الکل: گزارش نشده مسمومیت‌های مواد مخدر هم در موارد غیر عمدی و هم در موارد عمدی بدون قصده آسیب مورد اشاره قرار گرفته است.

<p>۱۱</p> <p>ایزدی مود ۱۳۸۲ (چکیده مقاله)</p>	<p>گزارش موارد مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت در میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان نور اصفهان و پرونده‌های مسمومیت پزشکی قانونی شهر اصفهان در فاصله ۱۳۷۸ تا نیمه اول ۱۳۸۰</p>	<p>در یک مطالعه توصیفی پرونده های ۶۹۴۱ بیمار مسموم در مرکز مسمومین نور اصفهان از سال ۱۳۷۸ تا نیمه اول سال ۱۳۸۰ و پرونده بیماران فوت شده به تعداد ۸۸ نفر در پزشکی قانونی اصفهان بررسی شد.</p> <p>شایع ترین علل مرگ شامل مخدرها (۱۱/۹٪)، سم ارگانوفسفره (۱۱/۴٪) و سم گراماکسون (۹/۴۱٪) بوده در حالی که بیشترین اندکس کشندگی مربوط به سیانور (۳۳/۳۳٪)، سم گراماکسون (۱۸/۹۳٪) و سم ارگانوفسفره (۴/۰۱٪) بوده است. ۴۳/۳۲٪ موارد مرگ به دلایلی غیر از مسمومیت یا به دلایل نامشخص بوده است.</p> <p>۴۷/۳۵٪ موارد، تشخیص اولیه بالینی در بیمارستان با تشخیص نهایی بر اساس یافته های کالبدشکافی کاملاً منطبق بوده است.</p>	<p>فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده</p> <p>مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت با الکل: گزارش نشده</p>
<p>۱۲</p> <p>افضلی و همکاران ۱۳۸۲</p>	<p>گزارش موارد مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان سینا شهر همدان در سال ۱۳۸۰ (تمام گروه‌های سنی)</p>	<p>از میان ۱۰۷۹ بیمار مسموم مراجعه‌کننده به بیمارستان ۴۷ نفر در اثر عوارض حاصله فوت کردند. از این تعداد ۷۴/۵٪ مرد و ۲۵/۵٪ زن بودند. در موارد مرگ‌ومیر نوع مسمومیت در ۶۸/۱٪ عمدی (به قصد خودکشی)، در ۲۱/۳٪ ناشی از سوء مصرف مواد و در ۴/۲٪ موارد بصورت تصادفی بوده است. تحصیلات ۶۳/۸٪ موارد زیر دیپلم بود.</p> <p>بیشترین مرگ‌ومیر در بیمارانی دید شد که بیش از شش ساعت از زمان مسمومیت به بیمارستان مراجعه نموده بودند.</p> <p>مسمومیت با متانول عامل مرگ ۳ نفر (۶/۴٪) بود و پس از مسمومیت با ارگانوفسفره، ترکیبات افیونی، پارکوات، چنددارویی و داروی نظافت ششمین عامل مرگ و میر محسوب می‌شد.</p>	<p>فراوانی مرگ‌ومیر متانول: ۶/۴٪</p>
<p>۱۳</p> <p>نجاری و افشار ۱۳۸۳</p>	<p>گزارش موارد مسمومیت منجر به مرگ‌ومیر سازمان پزشکی قانونی کشور در سال ۱۳۸۰</p>	<p>از ۸۸۰۰ جسد ارجاع شده به سازمان پزشکی قانونی، ۹۰۰ مورد در اثر مسمومیت فوت شده بودند که ۱۲۱ مورد از مرگ‌ها زن و ۷۷۹ نفر مرد بودند.</p> <p>شایعترین علت مرگ‌های ناشی از مسمومیت سوء مصرف مواد (۵۸٪) بود و خودکشی (۲۲٪)، اتفاقی (۱۳٪) و شغلی (۲٪) در رده‌های بعدی قرار داشتند.</p> <p>۶۸/۴٪ موارد مرگ ناشی از مسمومیت با مواد مخدر بوده است. ۲۰/۹٪ موارد مرگ ناشی از مسمومیت با سموم غیرمخدر و غیردارویی بوده است. ۱۰/۷٪ موارد مرگ ناشی از مسمومیت با مواد دارویی بوده است.</p>	<p>مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت با الکل: گزارش نشده</p> <p>به مسمومیت با متانول بعنوان سومین عامل شایع مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت در مردان اشاره شده است.</p>

	<p>در یک سوم موارد مرگ‌های ناشی از مواد مخدر فوت در زمان ترک مصرف و روی آوردن مجدد به مواد رخ داده است.</p> <p>بعد از مواد مخدر شایع‌ترین علت مرگ در مردان به ترتیب ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، متانول و سموم دفع آفات نباتی، مونواکسید کربن و سیانور بوده‌اند. شایع‌ترین علت مرگ در زنان به ترتیب داروهای ضدافسردگی‌های سه-حلقه‌ای، داروهای قلبی عروقی، مونواکسید کربن بوده‌اند.</p>			
۱۴	کرمی و همکاران ۱۳۸۳	بیماران مسموم مراجعه‌کننده به دو بیمارستان شهر ساری، ۱۳۷۹-۱۳۸۱ (شامل کودکان)	<p>در این پژوهش ۱۹۴ فرد مسموم مورد بررسی قرار گرفتند که ۶۵٪ آن‌ها بزرگسالان و ۳۵٪ آن‌ها را کودکان تشکیل می‌دادند. ۵۴/۹۷٪ مراجعان سن بالای ۱۲ سال داشتند. در میان بزرگسالان ۵۸٪ زن و ۴۲٪ مرد بودند، ولی در بین کودکان نسبت زن و مرد یکسان بود.</p> <p>شایع‌ترین عامل مسمومیت عوامل دارویی (۶۵٪ کل موارد) بودند. ۵۰/۸٪ کل موارد مسمومیت با داروهای اعصاب و روان اتفاق افتاده بود. در بین مسمومیت‌های غیردارویی (۲۸/۴٪ موارد) تریاک و مشتقات آن (۸۹/۱٪) شایع‌ترین و پس از آن مواد شیمیایی (۱۰/۹٪) و ناشناخته (۶/۷٪) قرار داشتند. ۴۸٪ مسمومیت‌ها تصادفی، ۴۷/۲٪ به علت خودکشی و ۴/۸٪ موارد به دلایل نامشخص رخ داده است.</p>	<p>فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): گزارش نشده</p> <p>مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت با الکل: گزارش نشده</p>
۱۵	بوشهری و همکاران ۱۳۸۳ (چکیده مقاله)	مراجعان مسمومیت بیمارستان طالقانی شهر ارومیه ۸۲-۱۳۸۰	<p>در یک مطالعه توصیفی تحلیلی گذشته‌نگر، تعداد ۲۶۰۵ بیماری مسموم با داروها و مواد شیمیایی بستری شده در بیمارستان طالقانی شهر ارومیه از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند. اکثر بیماران (۳۰۶٪ درصد) در گروه سنی ۱۹-۱۵ سال قرار داشتند. ۵۴/۹٪ زن و ۴۵/۱٪ مرد بودند.</p> <p>سموم یا داروهای عامل مسمومیت به ترتیب عبارت بودند از داروها (۶۵/۹٪)، سموم کشاورزی (۲۳/۳٪)، مواد اپیوئیدی (۵/۴٪)، مواد سوزاننده (۲/۸٪)، نفت یا هیدروکربن (۱/۵٪) و الکل (۱/۱٪). ۱۰/۲٪ بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری شدند. علت مسمومیت در این بیماران به ترتیب شیوع عبارتند از سموم کشاورزی، داروها، مواد اپیوئیدی، مواد سوزاننده، نفت و الکل.</p> <p>بیش‌ترین موارد مرگ و میر با ۵۶/۷٪ ناشی از مسمومیت با سموم کشاورزی بود و پس از آن به ترتیب الکل، مواد</p>	<p>فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ۱۰/۱٪</p> <p>فراوانی مرگ‌ومیر ناشی از الکل: گزارش نشده</p> <p>الکل بعنوان دومین عامل شایع مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت مورد توجه قرار گرفته است.</p>

	سوزاننده، اپیوئیدها و داروها بیشترین علت مرگ و میر بودند.			
۱۶	بلالی مود ۲۰۰۷	گزارش موارد مسمومیت مراجعه کننده به بخش مسمومیت های بیمارستان امام رضا شهر مشهد بین سال های ۲۰۰۰-۲۰۰۳ (۱۳۸۲-۱۳۷۹)	از میان ۷۱۵۸ بیمار مراجعه کننده، مسمومیت با الکل علت مراجعه ۹۰ بیمار (۱/۳٪) بوده است. در این گزارش نوع الکل عامل ایجاد مسمومیت و خصوصیات دموگرافیک موارد مسمومیت با الکل گزارش نشده است.	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ۱/۳٪
۱۷	ایزدی مود و همکاران ۱۳۸۷	گزارش موارد تشنج ناشی از مسمومیت در مراجعه کنندگان به بخش مسمومین بیمارستان نور اصفهان ۱۳۸۰-۱۳۸۲	از ۲۲۲۰ بیماری که با داروها و سموم تشنج از مسموم شده بودند ۶۳ نفر دچار تشنج شدند که از این میان ۳۳ نفر مرد و ۳۰ نفر زن بودند. در این مطالعه ۱۶۲ (۳/۲٪) بیمار مسمومیت با الکل گزارش شده است. از کل بیماران مسمومیت با الکل، ۲ بیمار (۱/۲۳٪) دچار تشنج شدند. در این مطالعه گروه الکل ها پس از سه حلقه ای ها، ارگانوفسفره، کاربامازپین، ارگانوکلره، موادمخدر و ایندرال در مقام هفتم شایع ترین علت مسمومیت قرار داشت. از ۶۳ بیمار دچار تشنج شده ۱۶ مورد دچار تشنج پایدار (استاتوس اپیلپتیکوس) شدند که توزیع فراوانی آن به تفکیک نوع دارو یا ماده سمی مصرف شده به ترتیب شیوع ارگانوکلره (۲۵٪)، ارگانوفسفره (۱۸/۷۵٪)، ضد افسردگی های سه حلقه ای (۱۸/۷۵٪)، کاربامازپین (۱۲/۵٪)، پودر سوسک کش (۱۲/۵٪)، الکل ها (۶/۲۵٪) و داروهای مختلف (۶/۲۵٪) بود. از ۶۳ بیمار که متعاقب مسمومیت دچار تشنج شده بودند ۶ مورد فوت شدند که یک مورد (۱۶/۶٪) ناشی از مسمومیت با الکل بود.	فراوانی مسمومیت با الکل در مسمومیت با مواد تشنج آور: ۳/۲٪ فراوانی مسمومیت با الکل در تشنج پایدار ناشی از مسمومیت: ۶/۲۵٪ فراوانی مسمومیت با الکل در مرگ و میر ناشی از مسمومیت: ۱۶/۶٪ نوع الکل مشخص نشده است.
۱۸	شادنیا و همکاران ۲۰۰۷	گزارش موارد مسمومیت مراجعه کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان در سال ۲۰۰۳ (۱۳۸۲)	در سال ۲۰۰۳ (از دی ماه ۱۳۸۱ تا دی ماه ۱۳۸۲) ۱۰۲۰۶ بیمار در مجموعه مسمومین پذیرش شدند که از این تعداد ۳۸۸ بیمار (۳/۸٪) مسمومیت با الکل داشتند. عامل ۶۵ درصد موارد مسمومیت با الکل متانول و ۳۵ درصد دیگر اتانول بود. ۱۴ بیمار در این فاصله زمانی در اثر مسمومیت با الکل فوت شدند. این تعداد ۴/۴٪ از کل موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت ها در سال ۱۳۸۲ را تشکیل	فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ۳/۸٪ فراوانی مسمومیت با متانول: ۱/۳٪ فراوانی مسمومیت با اتانول: ۲/۵٪

			<p>می‌دهد. ۸ مورد از موارد مرگ و میر ناشی از الکل در اثر متانول و ۶ مورد دیگر در اثر اتانول بود. خصوصیات دموگرافیک موارد مسمومیت با متانول در این مطالعه گزارش نشده است.</p> <p>مرگ‌ومیر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ٪۴/۴</p> <p>مرگ‌ومیر مسمومیت با اتانول: ٪۱/۹</p> <p>مرگ‌ومیر مسمومیت با متانول: ٪۲/۵</p>
<p>۱۹</p> <p>حسینان مقدم و همکاران ۱۳۸۶</p>	<p>گزارش موارد مسمومیت مراجعه کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان در سال ۱۳۸۳</p>	<p>از مجموع ۲۶۰۷۸ بیمار مراجعه کننده، ۱۱۴۶۵ نفر (٪۴۴) در مجموعه مسمومین بستری گردیدند. مسمومیت‌های عمدی بیشترین انگیزه بستری بیماران را به خود اختصاص داده (٪۷۴) و مسمومیت‌های اتفاقی که در رأس آن‌ها سوء مصرف مواد قرار داشت علت بعدی مراجعه بیماران بود (٪۲۶).</p> <p>مسمومیت با داروها شایع ترین علت مراجعه بیماران بود که در این میان دسته T42 (ضدتشنج‌ها، آرام‌بخش‌های خواب‌آور و داروهای ضد پارکینسونیسم) شامل بنزودیازپین‌ها با (٪۲۰/۸) و T43 (داروهای روان گردانی که جای دیگری طبقه بندی نشده‌اند) شامل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با (٪۱۷/۸) در رأس قرار داشتند. مخدرها و شبه-مخدرها T40 (٪۱۱/۷) در رده سوم قرار داشتند.</p> <p>مرگ در ۲۷۲ بیمار (٪۱ مراجعه‌ان) اتفاق افتاد که شایع ترین علت آن مسمومیت با مواد مخدر (٪۴۳/۷) بود و در رده-های بعد مسمومیت با آفت کش‌ها (٪۹/۹) و الکل‌های سمی (٪۶/۹۹) و در رأس آن‌ها متانول بود.</p> <p>در این مطالعه ۳۶۱ بیمار (٪۳/۱) به علت مسمومیت با الکل در بیمارستان بستری شدند که از این تعداد ۱۹ نفر (٪۶/۹) فوت شدند. بررسی بیشتر نشان داد که ۱۲۷ (٪۳۵/۲) بیمار به علت مسمومیت با الکل اتیلیک، ۲۱۲ (٪۵۸/۷) بیمار با الکل متیلیک و ۲۲ (٪۶/۱) بیمار به علت مسمومیت با الکل ناشناخته در سال ۱۳۸۳ بستری گردیدند. خصوصیات دموگرافیک موارد مسمومیت با متانول در این بررسی گزارش نشده است.</p>	
<p>۲۰</p> <p>حسینان مقدم و همکاران ۱۳۸۶</p>	<p>گزارش موارد مسمومیت مراجعه کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان در</p>	<p>از مجموع ۲۸۰۰۲ بیمار مراجعه کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان لقمان از اول فروردین ۸۴ تا ۲۹ اسفند همان سال ۱۲۱۶۹ نفر (٪۴۳/۴۵) در مجموعه مسمومین بستری گردیدند.</p> <p>فراوانی مسمومیت با الکل (اتانول، متانول و الکل ناشناخته): ٪۳/۱</p>	

<p>فراوانی مسمومیت با متانول: ۱/۴٪</p> <p>فراوانی مسمومیت با اتانول: ۱/۱٪</p> <p>فراوانی مسمومیت با الکل ناشناخته: ۰/۶٪</p> <p>مرگ‌ومیر مسمومیت با الکل (اتانول و متانول): ۸/۵۵٪</p> <p>عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از مسمومیت با الکل متانول ذکر شده اما میزان آن مشخص نشده است.</p>	<p>مسمومیت با داروها شایع‌ترین علت مراجعه بیماران بود که در این میان دسته T42 (۲۱/۶٪) و T43 (۱۵/۴٪) در رأس قرار داشتند.</p> <p>مخدرها و شبه‌مخدرها (دسته T40) (۱۱/۸٪) در رده سوم قرار داشتند. علت بستری در ۳۷۹ مورد (۳/۱٪) مسمومیت با الکل بود. از این میان علت بستری در ۱۱۹ (۳۱/۴٪) بیمار مسمومیت با الکل اتیلیک، ۱۷۵ (۴۶/۱٪) بیمار با الکل متیلیک و ۸۵ (۲۲/۴٪) بیمار به علت مسمومیت با الکل ناشناخته بود.</p> <p>مرگ در ۳۰۴ بیمار (۱/۰۸٪ مراجعان) اتفاق افتاد که شایع‌ترین علت آن مسمومیت با مواد مخدر (۳۳/۲۲٪) و در ادامه مسمومیت با آفت‌کش‌ها (۱۲/۱۷٪) و در رأس آن فسفید آلومینیوم بود. الکل‌های سمی و در رأس آن‌ها متانول علت فوت ۸/۵۵٪ موارد و داروهای سایکوتروپ عمدتاً ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای نیز در ۸/۵۵٪ موارد علت فوت تعیین گردید. ۴۵/۴٪ فوت شدگان سنی کمتر از ۴۰ سال داشته و ۷۳/۳٪ مرد بودند.</p>	<p>سال ۱۳۸۴</p>	
---	---	-----------------	--

پیوست دو- جدول شواهد ارزیابی همه گیری های مسمومیت با متانول

<p>۱- مورد شیراز (منبع اطلاعات: داده های کمی و مصاحبه با مطلعین کلیدی)</p>	<p>زمان وقوع همه گیری تقارن با ایام تعطیلات تعداد کل بیماران مراجعه کننده</p>	<p>تیر ماه ۱۳۸۳ خیر در همه گیری مسمومیت با متانول شهر شیراز ۶۲ بیمار در سه بیمارستان فقیهی، نمازی و شهید بهشتی بستری شدند.</p> <p>جنسیت در فاز حاد بستری بیمار زن وجود نداشت اما یک خانم یک ماه بعد با علائم پارکینسون (نکروز دو طرفه پوتامن) به درمان گاه اعصاب مراجعه کرد که در بررسی مشخص شد علت آن مسمومیت با متانول در ۱ ماه قبل بوده است. خانم ها به علت وضعیت متابولیسم فولات نسبت به آقایان به مسمومیت متانول مقاوم تر هستند.</p> <p>سن اکثر مراجعه کنندگان جوانان (سن میانگین $31 \pm 12/7$) با وضعیت اقتصادی اجتماعی پائین بودند.</p> <p>سایر خصوصیات دموگرافیک وضعیت اقتصادی، اجتماعی مراجعان پایین بود.</p> <p>شبکه مصرف کنندگان بیش تر مراجعان در گروه های ۳-۲ نفره مصرف کرده بودند و یک گروه بزرگ تر در یک جشن.</p> <p>نوع مداخلات درمانی انجام شده ارزیابی و غربالگری تمام مراجعان با استفاده از ABG، درمان اسیدوز با تجویز بی کربنات و همودیالیز، انفوزیون داخل وریدی اتانول، درمان با فولینیک اسید داخل وریدی در ۱۹ بیمار (۴ دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم تا حداکثر ۵۰ میلی گرم در هر دوز هر ۶ ساعت)</p> <p>اطلاع رسانی عمومی پس از مراجعه مکرر چند بیمار در روز اول همه گیری نسبت به وقوع آن حساسیت به وجود آمد و در همان روز با مداخله مسئولان دانشگاه علوم پزشکی از طریق رسانه های گروهی اطلاع رسانی شد. متعاقب اطلاع رسانی تعداد زیادی از افراد به بیمارستان مراجعه کردند. برای تمام مراجعان غربالگری با استفاده از اخذ شرح حال و انجام ABG انجام شد و افرادی که اسیدوز داشتند در بیمارستان بستری شدند.</p> <p>برآیندهای درمان ۵۷ بیمار بدون عارضه ترخیص شدند. ۵ بیمار در زمان ترخیص مشکلات بینایی داشتند که در دامنه تاری دید شدید تا پرخونی شبکیه در معاینه قرار داشت. ۹ بیمار در سیر درمان دچار نارسایی حاد کلیوی شدند که با درمان بهبود یافتند.</p>
---	---	---

۱- مورد قم

(منبع اطلاعات: مصاحبه با مطلعین کلیدی)

زمان وقوع همه گیری

تقارن با ایام تعطیلات

تعداد کل بیماران مراجعه کننده

جنسیت

سن

سایر خصوصیات دموگرافیک

شبکه مصرف کنندگان

نوع مداخلات درمانی انجام شده

اطلاع رسانی عمومی

۱۲ فروردین ۱۳۸۶؛ در روز ۱۲ فروردین حدوداً ۴۰ نفر مراجعه کردند. پیک مراجعان مسمومیت در روز ۱۴ فروردین اتفاق افتاد.

بله

در حدود ۵۰۰ بیمار به بیمارستان مراجعه نمودند که از این تعداد ۱۸۰ مورد بستری شدند

در میان بیماران بستری شده ۱ مورد زن و بقیه مرد بودند

طیف سنی مراجعه کننده در سنین نوجوانی و جوانی بود و تقریباً همه موارد سن زیر ۴۰ سال داشتند. می توان گفت میانگین سنی مراجعان ۲۰ سال بود.

بیش تر بیمارانی که مراجعه کرده بودند اهل یکی از محله های شهر قم بودند. این محله وضعیت اقتصادی اجتماعی پایینی دارد و محل تجمع فروشندگان مواد است. تقریباً ۸۰٪ بیماران اهل این منطقه بودند و شغل بیش تر آن ها کارگری بود.

گرچه مواردی بودند که به تنهایی مصرف کرده بودند، اما بیش تر مراجعه کنندگان به صورت گروهی (۶-۵ نفره) مصرف کرده بودند. یک گروه تقریباً ۳۰ نفره از بیماران در مجلس عروسی مصرف کرده بودند.

در بدو ورود تمام بیماران ABG شده و اگر اسیدوز داشتند دیالیز انجام می شد. امکان اندازه گیری سطح سرمی متانول و اتانول وجود نداشت. برای بیماران از آنتی دوت اتانول خوراکی ۱۰٪ استفاده شد. در بیمارانی که کاهش سطح هوشیاری داشتند گاوآژ می شد. ۱۴۰ بیمار تحت همودیالیز قرار گرفتند.

روز ۱۲ فروردین پس از مراجعه چند بیمار بیمار شک به همه گیری مسمومیت با متانول ایجاد شد و موضوع به مسئولین دانشگاه اطلاع داده شد. مشکل تاخیر در اطلاع رسانی وجود داشت. سه روز بعد از شروع همه گیری یعنی روز ۱۵/۱/۸۶ یکی از مسئولان دانشگاه مصاحبه نمود که از شبکه تلویزیونی محلی فقط یک نوبت ساعت ۱۶ پخش شد. رسانه ها و روزنامه های محلی موضوع را پوشش ندادند. اطلاع رسانی رسمی نسبتاً با تاخیر و با حجم کم انجام شد و بیش تر اطلاع رسانی به صورت انتقال خبر به صورت شفاهی در میان کسانی که مصرف کرده بودند انجام شده بود. کادر درمانی بیمارستان نیز از بیماران و همراهان آن ها می خواست که به سایر کسانی که همراه با آن ها از مشروبات الکلی استفاده کرده اند اطلاع دهند. اطلاع رسانی در بحران ها برعهده سیستم بهداشتی است و در مواردی که بخش درمان در گیر رویه ثابت و مشخصی برای اطلاع رسانی وجود ندارد.

۱۶ نفر در بیمارستان فوت شدند. ۳ مورد از بیماران پس از دیالیز و بقیه قبل از دیالیز فوت شدند. مواردی که فوت شدند کسانی بودند که مصرف بالا داشتند یا خیلی دیر مراجعه کرده بودند. تعداد موارد نایبیتی کامل ۴ نفر بود.

۱- مورد بندرعباس

(منبع اطلاعات: داده‌های کمی و

مصاحبه با مطلعین کلیدی)

زمان وقوع همه‌گیری

تقارن با ایام تعطیلات

تعداد کل بیماران مراجعه‌کننده

جنسیت

سن

سایر خصوصیات دموگرافیک

شبکه مصرف‌کنندگان

نوع مداخلات درمانی انجام شده

اولین مراجعه مسمومیت با متانول صبح روز چهارشنبه ۸۶/۹/۶ رخ داده است. مجموعاً در روز اول اپیدمی در حدود ۲۰-۱۵ بیمار مراجعه نمودند که ۲ نفر در روز اول فوت نمودند. بنا به اظهار کادر درمانی بیمارستان تا روز چهارم بروز همه‌گیری تعداد مراجعان در روز تقریباً ثابت بود، اما از روز یکشنبه (۸۷/۹/۱۰) تعداد مراجعان رو به کاهش گذاشته است. بیش‌ترین تعداد مراجعه‌کنندگان مربوط به روز پنج‌شنبه ۸۷/۹/۷ بوده است و آخرین مورد مراجعه مسمومیت با متانول روز جمعه ۸۷/۹/۱۵ بوده است.

خیر

تعداد کل بیماران مراجعه‌کننده که نام آن‌ها در دفتر ثبت بیماران ثبت گردیده ۱۰۴ نفر بودند.

۱۰۳ نفر مرد و ۱ نفر زن بودند.

بیش‌تر موارد در گروه سنی ۲۳-۲۷ سال بودند. جوان‌ترین مراجع در حدود ۱۵ سال و مسن‌ترین آن‌ها در حدود ۵۷ سال سن داشته است.

بیش‌تر بیماران از طبقات اقتصادی، اجتماعی پایین بوده‌اند.

همه‌گیری مسمومیت با متانول در شهر بندرعباس در گروه‌های چند نفره متعدد روی داده است. افرادی که به اورژانس مرکز آموزشی، درمانی شهید محمدی مراجعه کردند، اظهار نموده‌اند در زمان‌های مختلفی در طول ۲ هفته گذشته، الکل عامل ایجاد مسمومیت را از نقاط مختلفی از شهر تهیه و مصرف کرده‌اند. در یک مورد بیماری اظهار کرده است که یک لیتر الکل را از یک فروشنده مشروبات الکلی در کیسه فریزر به قیمت ۳ هزار تومان خریداری نموده است.

بررسی بیماران با ABG، تجویز بی‌کربنات، اتانول خوراکی و همودیالیز؛ ۶ بیمار به علت مشکلات بینایی تحت درمان با پردنیزولون، فولیک اسید و ویتامین E قرار گرفتند.

اطلاع‌رسانی با تاخیر و در روز شنبه ۸۷/۹/۹ (روز چهارم بروز همه‌گیری) توسط مسئولان دانشگاه علوم پزشکی انجام شد. روز یک-شنبه روزنامه‌های محلی در خصوص وقوع همه‌گیری اطلاع‌رسانی نمودند. اطلاع‌رسانی بیش‌تر بر اعلام تعداد بیماران و موارد دچار ناینایی و مرگ و میر متمرکز بوده و کم‌تر درخصوص توصیه اکید به عدم مصرف الکل و نحوه مراجعه افرادی که مصرف اخیر الکل داشته‌اند آموزش داده شده است. روزنامه‌های استان در روز یکشنبه مورخ ۸۷/۹/۱۰ خیر بروز همه‌گیری مسمومیت با متانول را منتشر نمودند.

تعداد ۲۳ بیمار به صورت سرپایی مورد بررسی قرار گرفته، بدون درمان یا پس از دریافت درمان مختصر ترخیص شده‌اند. از میان بیماران بستری شده ۴۰ نفر دیالیز شدند که از این میان ۴ نفر نیاز به دیالیز مجدد پیدا کردند. کل موارد فوت شده ۱۵ نفر بودند که ۱۳ مورد در بیمارستان و ۲ مورد پیش از رسیدن به بیمارستان بوده است. ۶ مورد ناینایی در حد NLP و یک مورد کاهش بینایی در حد finger count در میان بیماران مراجعه‌کننده دیده شد.

۱- مورد رشت

(منبع اطلاعات: مصاحبه با مطلعین کلیدی، گزارش معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی گیلان، پرونده بیماران)

زمان وقوع همه گیری

تقارن با ایام تعطیلات

تعداد کل بیماران مراجعه کننده

فروردین ۱۳۸۸

بله

تعداد کل مراجعان بستری و سرپایی: ۴۴ نفر

اولین مراجعه درمانی: ساعت ۱۱ شب ۸۷/۱۲/۳۰

آخرین مراجعه: ساعت ۴ صبح روز پنجشنبه ۸۸/۱/۶ (تا زمان تهیه گزارش ساعت ۱۰ صبح ۸۸/۱/۶)

تعداد مراجعه کنندگان به تفکیک روز:

۸۸/۱/۳: ۱۵ نفر

۸۷/۱۲/۳۰: ۲ نفر

۸۸/۱/۴: ۴ نفر

۸۸/۱/۱: ۱۱ نفر

۸۸/۱/۵: ۴ نفر

۸۸/۱/۲: ۷ نفر

جنسیت

تمام مراجعان مرد بوده اند.

سن

دامنه سن ۱۵ تا ۷۸ ساله (میانگین سنی: ۳۰/۹۷ سال)

سایر خصوصیات دموگرافیک

وضعیت اقتصادی، اجتماعی مراجعان پایین بوده و اکثراً در حاشیه شهر سکونت داشتند. بیش تر مراجعان از محله های کوچصفهان، حاج بیشه، خیابان لاهیجان و پل عراق واقع در غرب شهر رشت بودند. به صورت موردی مراجعانی از شهرهای مجاور مثل رودسر، انزلی، آستانه و صومعه سرا وجود داشت.

شبکه مصرف کنندگان

مراجعه به صورت تک به تک بوده است و مراجعه گروهی دیده نشد. به نظر می رسد مصرف الکل سمی در گروه های چند نفره (به طور میانگین سه نفره) انجام شده است. همکاری بیماران برای دادن شرح حال مصرف الکل و شبکه مصرف کنندگان پایین بود.

خصوصیات بالینی

تابلوی قالب مراجعه کنندگان (۳۰ نفر-۶۸٪) در بدو مراجعه مشکلات بینایی بوده است، هر چند مراجعانی با حال عمومی بد، کاهش هوشیاری و تشنج نیز وجود داشتند. در روزهای اول افراد مراجعه کننده حال عمومی بدتر داشتند و موارد مرگ و میر بیش تر بود.

نوع مداخلات درمانی انجام شده

مسمومیت با متانول براساس علائم بالینی شامل تهوع، استفراغ، تاری دید، تغییرات سطح هوشیاری و تشنج، استشمام بوی الکل از بیمار و گزارش خود بیمار یا همراهان او مطرح می شد. برای تمام موارد مشکوک به مسمومیت با متانول ABG انجام و براساس نتایج آن و وضعیت بالینی برنامه درمانی برای بیمار آغاز می شد. برای بیمارانی که پس از اطلاع رسانی عمومی با حال عمومی خوب برای ارزیابی مراجعه می کردند به صورت سرپایی ABG انجام و براساس نتایج آن در خصوص بستری شدن بیمار و نوع درمان تصمیم گیری می شد.

برای مدیریت درمان مسمومیت با متانول بی کرینات وریدی، فولیک اسید و همودیالیز استفاده شد. از ۴۴ بیمار مراجعه کنند ۱۵ بیمار (۳۴٪) نیاز به همودیالیز پیدا کردند که از این تعداد سه نفر بیش از یک بار دیالیز شدند. به علت آن که مراجعه کنندگان با تاخیر نسبتاً زیاد پس از

مصرف الکل سمی مراجعه کرده بودند از درمان با محلول اتانول خوراکی یا وریدی استفاده نشده است. به علت در دسترس نبودن و قیمت بالا فومپیزول استفاده نشده است.

در روز دوم فروردین آقای دکتر رهبر از طریق رادیو استانی اقدام به اطلاع رسانی عمومی نمودند. در روز دوم فروردین فرمانده نیروی انتظامی استان نیز در رادیو محلی مصاحبه نموده و ضمن گزارش موضوع اقدامات نیروی انتظامی در برخورد با عوامل توزیع الکل سمی را گزارش کرده است. در روز چهارم فروردین آقای دکتر رهبر با صداوسیما استان مصاحبه کردند و ضمن اطلاع رسانی درباره علایم و عواقب مسمومیت با متانول در خصوص لزوم مراجعه افراد مصرف کننده آموزش دادند.

افزایش قابل توجه تعداد مراجعان در روز سوم فروردین در مقایسه با روزهای قبل را شاید بتوان به اطلاع رسانی معاونت درمان دانشگاه در روز دوم فروردین نسبت داد.

بیماران مراجعه کننده نسبت به دادن شرح حال مصرف الکل سمی و سایر افرادی که به صورت همزمان از الکل سمی استفاده کردند همکاری کافی نداشتند که ممکن است به علت حضور ماموران نیروی انتظامی در روزهای اول بروز همه گیری بوده باشد.

بیشتر بیماران به طور میانگین ۲ روز در بیمارستان بستری و پس از تثبیت وضعیت ترخیص شدند. طولانی ترین مدت بستری مربوط به بیماری ۴۸ ساله بود که در روز اول فروردین بستری شده و تا زمان تهیه گزارش ترخیص نشده بود.

تعداد موارد فوت شده: ۹ مورد

تعداد موارد فوت به تفکیک روز:

۸۸/۱/۱: ۵ مورد

۸۸/۱/۲: ۲ مورد

۸۸/۱/۳: ۲ مورد

در روز ۴، ۵ و ۶ فروردین مورد فوت نداشتند.

میانگین سنی موارد فوت شده ۴۱/۵۵ سال بود که به صورت قابل توجهی از میانگین سنی کل بالاتر است.

تعداد ۴ بیمار (۹٪) دچار عوارض بینایی در طیفی از کاهش دید تا نابینایی کامل شدند.

از روز دوم مترون و سوپروایزرها برای کمک به مدیریت درمان موارد مسمومیت با متانول در بیمارستان حاضر بودند. به منظور تامین پرسنل کافی برای درمان تعداد زیاد بیماران پذیرش شده پرسنلی که در آف تعطیلات نوروز بودند به کار فراخوانده شدند. تعداد ۲۶ دستگاه دیالیز در بیمارستان رازی رشت وجود دارد که با برنامه ریزی دقیق امکان درمان بیماران مسمومیت با متانول در کنار بیماران کلیوی

اطلاع رسانی عمومی

موردیابی

برآیندهای درمان

ملاحظات

فراهم شده است.

سه نفر از بیماران پس از تکمیل درمان پیش از انجام مراحل قانونی ترخیص از بیمارستان فرار کردند.

پس از محرز شدن بروز همه گیری مسمومیت با متانول موضوع به نیروی انتظامی در روز اول فروردین اطلاع داده شد. متعاقباً ماموران

نیروی انتظامی در بیمارستان حاضر شده و با برخی بیماران مصاحبه نمودند.

پیوست سه - جدول شواهد مطالعات ارزیابی‌های رادیوگرافیک در بیماران مسمومیت با متانول

ردیف	مؤلف	توصیف مطالعه	نتایج	یافته‌های مهم
۱	صانعی و همکاران ۲۰۰۸	ارزیابی همراهی یافته‌های رادیوگرافیک CT Scan مغزی بدون کنتراست در ۴۲ بیمار دچار مسمومیت حاد با الکل با پیش‌آگهی و مرگ‌ومیر بیماران	بیماران شامل ۳۹ مرد و سه زن بودند. سن میانگین بیماران ۳۸ سال (در دامنه ۸۱-۱۵ سال) بود. ۲۸ بیمار (۶۶/۶٪) الکل دست‌ساز و بقیه (۱۴ بیمار) الکل صنعتی مصرف کرده بودند. زمان متوسط مراجعه بیماران از بلع الکل تا بستری ۴۸/۶ ساعت (در دامنه ۷۲-۲۴ ساعت) بود. ۲۶ بیمار (۶۱/۹٪) در زمان مراجعه سطوح بالای ۲۰ mg/dl با میانگین ۳۰/۱ mg/dl داشتند. pH متوسط سرمی ۶/۹ (در محدوده ۷/۲-۶/۳) بود. یافته‌های گوارشی و عصبی-چشمی به ترتیب در ۲۸ و ۲۵ بیمار وجود داشت. ۱۲ بیمار در بدو مراجعه در حالت اغما قرار داشتند. ۲۸ بیمار (۶۶/۶٪) شامل ۲۷ مرد و یک زن واجد ۵۵ ضایعه مختلف در تصویربرداری بودند. ۳۴ ضایعه (۶۱/۸٪) در پوتامن، ۷ ضایعه (۱۲/۷٪) در ماده سفید ساب‌کورتیکال Insular، ۷ ضایعه (۱۲/۷٪) در لوب فرونتال و ۵ ضایعه (۹/۱٪) در لوب اُکسی‌پیتال وجود داشت. یک بیمار (۱/۸٪) نکروز سوپراتنتوریال منتشر و یک بیمار خونریزی داخل بطن چهارم داشت. نکروز قرینه دوطرفه پوتامن شایع‌ترین یافته (۹۶/۴٪) در بین بیماران بود که به تنهایی و یا همراه با سایر ضایعات در ۲۷ بیمار وجود داشت. ۹ بیمار (۱۶/۴٪) دارای ۹ ضایعه هیپودانس در مناطق پوتامن (۷ بیمار)، بطن چهارم (۱ بیمار)، ماده سفید ساب‌کورتیکال Insular چپ بودند. تنها یک بیمار دارای ضایعه یک طرفه هموراژیک در هسته لنتی فورم و ماده سفید ساب‌کورتیکال Insular بود. سایر ضایعات خونریزی دهنده دو طرفه بودند. علاوه بر ضایعات هیپودانس پوتامن، در ۶ بیمار (۲۱/۴٪) ضایعات low attenuation در ماده سفید ساب‌کورتیکال Insular وجود داشت. نواحی گسسته نکروز در ماده ساب‌کورتیکال در هیچ یک از بیماران وجود نداشت و تمامی این ۶ بیمار علاوه بر نکروز ساب‌کورتیکال سایر ضایعات را به شکل هم‌زمان داشتند. ضایعات هیپودانس ماده سفید لوب‌های فرونتال و اُکسی‌پیتال به ترتیب در ۷ مورد (۲۵٪) و ۵ مورد (۱۷/۹٪) مشاهده شد.	ارتباط معنی‌داری بین مرگ بیماران و خونریزی در پوتامن و هم‌چنین نکروز ساب‌کورتیکال ماده سفید Insular وجود داشت. خونریزی پوتامن در ۵۰٪ فوت‌شدگان یافت شد در حالی که این یافته در زنده‌ها ۱۱٪ بود. هم‌چنین نکروز ساب‌کورتیکال ماده سفید Insular نیز در ۵۰٪ فوت‌شدگان وجود داشت که این رقم در زنده‌ها ۸/۳٪ بود.

	مجموعاً ۶ بیمار (۱۴/۳٪) فوت کردند که از این تعداد ۵ بیمار یافته های غیر طبیعی در CT Scan داشتند. در بازماندگان کوری کامل در ۶ مورد (۱۶/۷٪) و کاهش بینایی در ۸ مورد (۲۲/۲٪) ایجاد گردید. ۲۲ بیمار (۵۲/۴٪) بدون عارضه بیمارستان را ترک کردند.			
۲	سفیدبخت و همکاران ۲۰۰۷	بررسی نتایج تصویربرداری عصبی در ۹ بیمار مسمومیت با متانول متعاقب همه گیری تیر ماه ۱۳۸۳ در شیراز	۸ مورد مرد و یک مورد زن بودند. سن میانگین بیماران ۲۸/۵ سال (در دامنه ۱۹-۴۲ سال) بود. میانگین سطح سرمی متانول در بیماران ۲۴.۳ (در دامنه ۱۳-۴۹/۵) بود. از ۸ بیمار پذیرش شده در بیمارستان ۷ بیمار در بدو مراجعه اختلالات بینایی (۸۷٪) و ۶ بیمار علائم گوارشی (۷۵٪) داشتند و ۲ بیمار (۲۵٪) در حالت اغما بودند. یک بیمار با ایست تنفسی مراجعه نمود. یک بیمار نیز با علائم پارکینسونیسم مراجعه نمود که بررسی تاریخچه بیمار سابقه مصرف الکل آلوده به متانول یک ماه قبل از مراجعه همزمان با بروز همه گیری توده ای در محل را آشکار ساخت. در این مطالعه رابطه معنی داری بین شدت علائم هنگام مراجعه، برآیندهای بالینی یا شدت آسیب مغزی با سطح سرمی متانول مشاهده نشد. تنها یک بیمار کاملاً بهبود یافت و بدون عوارض از بیمارستان مرخص شد. ۵ بیمار بهبودی نسبی نشان دادند و ۲ بیمار فوت شدند. یافته های تصویربرداری (MRI در ۶ بیمار و CT اسکن در ۳ بیمار) به شرح زیر بود: ۴ بیمار نکروز هموراژیک یا غیر هموراژیک بازال گانگلیا نشان دادند. یک بیمار خونریزی ساب آراکتوئید همراه با هیپودنسیته مغزی گلوبال و یک بیمار نکروز دوطرفه بازال گانگلیا مخصوصاً ناحیه پوتامن همراه با هیپودنسیته ماده سفید منتشر و نکروز دوطرفه اُکسیپیتال با وسعت بیشتر در سمت چپ داشت. ۳ بیمار دیگر هیچ یافته غیرطبیعی در CT یا MRI مغزی نشان ندادند.	نکروز دوطرفه هموراژیک یا غیر هموراژیک پوتامن، نکروز ماده سفید منتشر و خونریزی ساب آراکتوئید در میان یافته های رادیوگرافیک قرار داشتند. الگوهای گوناگون از تقویت ضایعات ناحیه بازال گانگلیا شامل بدون تقویت، تقویت قوی و تقویت حلقوی مشاهده شد. در این مطالعه رابطه معنی داری بین شدت علائم هنگام مراجعه، برآیندهای بالینی یا شدت آسیب مغزی با سطح سرمی متانول مشاهده نشد.
۳	مقدسی و همکاران ۱۳۸۰	گزارش یک مور عوارض عصب شناختی مسمومیت با متانول (در چکیده مقاله سال و محل	یک مرد ۵۲ ساله مبتلا به وابستگی به الکل پس از یک شب مصرف الکل آلوده به متانول، با سردرد، اختلال هوشیاری، سفتی گردن، مردمک های متسع و استفراغ مراجعه کرده بود.	خونریزی ساب کورتیکال متعاقب مسمومیت با متانول که منجر به بروز

	(چکیده مقاله) (مورد اشاره قرار نگرفته است)	<p>در سی تی اسکن اولیه ضایعات هیپودانس کوچکی در ماده سفید ساب کورتیکال دیده شد ولی در MRI در روز چهارم ضایعات تیپیک پوتامن و ماده سفید ساب کورتیکال دیده شد.</p> <p>تست خونی برای اندازه گیری متانول در روز دوم وجود متانول را در سرم نشان داد. پس از اصلاح اسیدوز و برگشت هوشیاری بیمار دید خود را تا حد زیادی از دست داده بود و دچار علائم پاکینسونیسم شد که به ال-دو یا پاسخ نمی داد.</p>	<p>پارکینسونیسم در بیمار شده است.</p> <p>علائم بیمار به درمان با ال-دوپا پاسخ مناسبی نشان نداده است.</p>
<p>۳۴</p> <p>مزده و افضلی</p> <p>۱۳۸۴</p>	<p>گزارش یک مورد عوارض بینایی و عصب شناختی در یک مورد مسمومیت با متانول در شهر همدان (زمان مراجعه مورد اشاره نشده است)</p>	<p>بیمار مردی ۲۴ ساله بود که متعاقب مصرف الکل آلوده به متانول با علائم تازی دید و خواب آلودگی سریعاً پیش رونده به بخش اورژانس بیمارستان سینا همدان مراجعه کرده بود. بیمار در بدو مراجعه کاهش هوشیاری و علائم لترالیزه عصبی نشان داد.</p> <p>مداخلات درمانی شامل درمان با بیکربنات، تجویز فولیک اسید خوراکی از طریق NG tube، اتانول خوراکی ۲۰٪ و همودیالیز برای بیمار انجام شد. در CT اسکن به عمل آمده هیپودانسیته قرینه در هسته لنتیکولار (مجموعه پوتامن و گلوبوس پالیدوس)، هسته های قاعده ای دو طرف و تصویر هیپودانس در قسمت شیار اینترهمیسفریک مغز در خط وسط به صورت نسبتاً وسیع دیده شد. در MRI بیمار تصاویر با چگالی سیگنال بالا در هسته لنتیکولار دو طرف به همراه تصویر هیپرسیگنال در ناحیه فالکس مغز در مسیر شریان مغزی قدامی در نمای عرضی و کرونال مشاهده شد که نشان دهنده ی آسیب به لوب فرونتال بود.</p> <p>بیمار نهایتاً با هیپوفونی، آتروفی آپتیک دوطرفه و تری پلژی واضح از بیمارستان ترخیص شد.</p>	<p>خون ریزی داخل جمجمه ای و آسیب عصب بینایی متعاقب مسمومیت با متانول گزارش شده است.</p> <p>بیمار نهایتاً با هیپوفونی، آتروفی آپتیک دوطرفه و تری پلژی واضح از بیمارستان ترخیص شد.</p>

پیوست چهار - مرور مطالعات استفاده از ذغال فعال

مطالعات در محیط داخل بدن^{۳۹}

استفاده از ذغال فعال برای درمان رت‌های مسموم با متانول در یک مطالعه آزمون شد. به رت‌های ویستار ناشتا (نر و ماده، ۲۵۰-۲۰۰ گرمی) متانول با حداقل دوز کشنده (۹/۵g/kg داخل پریتون یا ۱۴g/kg خوراکی) تجویز شد. رت‌ها به گروه‌های کنترل و گروه‌های درمان دریافت‌کننده ۲۵۰mg ذغال فعال محلول در آب مقطر ۳ بار در روز تقسیم شدند. ۸ رت گروه کنترل خوراکی ۱۰۰٪ مرگ و میر نشان دادند. ۵۷٪ از ۷ رت گروه کنترل که متانول را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند زنده ماندند. در گروه درمان‌شده با ذغال فعال ۸۵٪ رت‌های دریافت‌کننده ذغال فعال داخل صفاقی و ۴۰٪ رت‌های دریافت‌کننده متانول خوراکی زنده ماندند. این مدل پیشنهاد می‌کند که ذغال فعال متانول را جذب کرده است. مدل حیوانی و محدودیت‌های مطالعه نظیر نامشخص بودن وضعیت دسترسی رت‌ها به آب و غذا و فاصله زمانی تجویز ذغال فعال و متانول نتیجه‌گیری از آن را دشوار می‌نماید.

مطالعات در محیط آزمایشگاهی^{۴۰}

در مطالعه دیگری جذب متانول توسط ذغال فعال با استفاده از یک مدل آزمایشگاهی معده که شامل ۱۰۰ml مایع گاستریک مصنوعی، متانول و ذغال فعال بود مورد آزمون قرار گرفت. این مدل آزمایشگاهی نشان داد نسبت یک بخش ذغال فعال به بیست بخش متانول ۲۶٪ متانول را جذب می‌کند و درصد جذب با افزایش نسبت ذغال فعال به متانول افزایش می‌یابد.

سایر مطالعات مرتبط بر روی الکل‌های آلیفاتیک^{۴۱}

از آن‌جا که متانول یک الکل آلیفاتیک است این تمایل وجود دارد که داده‌های حاصله از مطالعات داخل بدن درباره اتانول به متانول تعمیم داده شود. آلکولا^{۴۲} اثر اتانول را بر روی اثربخشی آنتی‌دوتال ذغال فعال در محیط آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی بررسی کرد. با استفاده از مدل ذغال-استریکنین فعال شده^{۴۳} افزودن اتانول به صورت معنی‌داری ظرفیت جذب ذغال فعال را مختل می‌نماید. در مطالعه دیگری اثر اتانول و pH بر روی ظرفیت جذب عوامل دارویی مختلف به ذغال فعال در محیط آزمایشگاهی و درون بدن انسان آزمایش شد. در محیط آزمایشگاهی افزودن اتانول به ذغال فعال و سالیسیلات، کینیدین و آمی‌تریپتیلین به میزان زیادی ظرفیت جذب ذغال فعال را مختل نمود. گرچه در محیط زنده اتانول ظرفیت جذب ذغال فعال و ذغال فعال ظرفیت جذب اتانول را مختل نساخت. در حالی که برخی از نتایج حاکی از آن است که جذب اتانول به صورت ترجیحی با جایگاه‌های اتصال رقابت می‌کند، توضیح جایگزین این بود که حلال‌های آلی نظیر اتانول (و متانول) با سطح مولکول ذغال فعال رقابت می‌کند و از جذب ماده شاخص پیشگیری می‌کند. گرچه این به معنای آن نیست که اتانول (یا متانول) عملاً توسط ذغال فعال جذب می‌شود. نتایج ناهمخوان است و استفاده از ذغال فعال در مسمومیت با متانول را تایید نمی‌کند.

³⁹ In vivo

⁴⁰ In vitro

⁴¹ Aliphatic alcohol

⁴² Olkkola et al

⁴³ activated charcoal-strychnine

پترسون و همکاران^{۴۴} اثر ذغال فعال را بر روی غلظت سرمی اتانول در سگ‌ها بررسی کرد. سگ‌های آزمایشگاهی پس از ۱۲ ساعت ناشتا ۲ml/kg اتانول (گروه کنترل) یا ۵۰gr ذغال فعال و ۲ml/kg اتانول خوراکی (گروه مورد) دریافت نمودند. غلظت‌های سرمی اتانول در گروه مورد به صورت معنی‌داری از گروه کنترل پایین‌تر بود. یک محدودیت مهم این مطالعه این بود که غلظت سرمی اتانول در یک نقطه زمانی خاص اندازه‌گیری شده بود. چنین باید در نظر گرفته شود که این مطالعه نمایانگر جذب اتانول توسط ذغال فعال نبود بلکه اثر ذغال فعال بر روی کاهش تخلیه روده‌ای را نشان می‌دهد.

⁴⁴ Peterson et al

پیوست پنج - جدول شواهد مطالعات درمان مسمومیت با متانول

ردیف	مؤلف	توصیف مطالعه	نتایج	یافته های مهم
۱	حسینان مقدم و همکاران ۲۰۰۷	در یک فاصله زمانی ۹ ماهه از آبان ۱۳۷۸ تا خرداد ۱۳۷۹ برآیندهای درمانی ۲۵ بیمار متوالی مراجعه کننده به اورژانس مسمومیت های بیمارستان لقمان حکیم با مسمومیت متانول به صورت آینده نگر بررسی شد.	برای ۱۱۳ بیمار تشخیص مسمومیت با الکل داده شد که مسمومیت یا متانول بر اساس بررسی آزمایشگاهی با روش کروماتوگرافی گاز در ۲۵ بیمار تایید گردید. ۲۳ بیمار مرد و ۲ بیمار زن بودند. میانگین سنی ۳۸.۵ (در دامنه ۷۵-۱۶ سال) بود. ۱۲ بیمار (۴۸٪) فوت شدند، ۳ بیمار (۲۳٪) دچار کوری کامل شدند و ۱۰ بیمار (۴۰٪) کاملاً بهبود یافتند. سه مورد از بیماران به صورت همزمان مسمومیت با ترکیبات افیونی داشتند که هر سه مورد فوت شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که حالت اغما هنگام پذیرش بیمار در اورژانس، اسیدوز متابولیک هنگام پذیرش با $PH < 7.00$ با پیش آگهی بد همراهی دارد. همچنین در مواردی که فاصله زمانی میان مصرف متانول تا مراجعه بیش از ۲۴ ساعت بود پیش آگهی ضعیف بود. وجود اتانول در سرم در بررسی سرمی هنگام پذیرش با برآیندهای خوب همراهی داشت در حالی که حضور ترکیبات افیونی آن را بدتر می نمود. نتایج این مطالعه رابطه معنی داری میان غلظت سرمی متانول هنگام پذیرش با مرگ و میر نشان نداد.	فراوانی بهبودی کامل: ۴۰٪ فراوانی ناینایی کامل: ۱۲٪ فراوانی مرگ و میر: ۴۸٪ حالت اغما هنگام پذیرش بیمار در اورژانس، اسیدوز متابولیک هنگام پذیرش، مراجعه بعد از ۲۴ ساعت و مصرف همزمان ترکیبات افیونی با پیش آگهی بد همراه بود. رابطه معنی داری میان غلظت سرمی متانول هنگام پذیرش با مرگ و میر دیده نشد.
۲	مقدمی و همکاران ۲۰۰۸	بررسی اثربخشی درمان با فولینیک اسید تزریقی در درمان مسمومیت با متانول	متعاقب بروز همه گیری مسمومیت با متانول در تیر ماه ۱۳۸۳ در فاصله ۲۰ روز ۶۲ بیمار در ۳ بیمارستان اصلی شهر (بیمارستان نمازی، بیمارستان شهید فقیهی و بیمارستان شهید بهشتی) بستری شدند. میانگین سنی بیماران بستری شده 31 ± 12.7 سال بود. موارد مرگ و میر ۲۱ نفر بود.	گرچه بیماران دریافت کننده فولینیک اسید در مقایسه با گروه کنترل سطوح پایین تری از اسیدوز را نشان دادند، اما در سایر برآیندهای

<p>درمانی شامل دقت بینایی، کارکرد کلیوی، تعداد روزهای اقامت در بیمارستان و نیاز به درمان با بیکربنات و دیالیز تفاوت معنی دار نبود.</p>	<p>به صورت تصادفی فولینیک اسید تزریقی به رژیم درمانی ۱۹ بیمار از ۶۲ بیمار بستری شده افزوده شد و اثر آن بر روی برآیندهای درمانی سنجیده شد. نتایج مطالعه نشان داد صرف نظر از تفاوت در نوع مداخله درمانی از میان ۶۲ بیمار بستری شده ۵۷ بیمار با حال عمومی خوب و بدون عوارض پایدار ناشی از بیماری ترخیص شدند. ۵ بیمار به هنگام ترخیص درجات مختلفی از ناهنجاری‌های بینایی را نشان دادند. ۲ نفر از این ۵ بیمار هنگام ترخیص کاملاً بینایی خود را از دست داده بودند. (آیا مرگ‌ومیر داخل بیمارستان وجود نداشته؟)</p>			
--	---	--	--	--