



Deneyisel Akut Metanol İntoksikasyonunda Nöromusküler Fonksiyonlar

Neuromuscular Functions on Experimental Acute Methanol Intoxication

Ali Reşat Moral, İlkin Çankayalı, Demet Sergin, Özden Boyacılar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Kaza veya intihar amaçlı gelişen metil alkol intoksikasyonları mortalitelerinin yüksek olması ve nörolojik sekellerinin ağır olması sebebiyle önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Metil alkolün alınmasıyla akut dönemde doza bağımlı olarak metabolik asidoz, kalıcı körlüğe yol açan optik nöropati, solunum yetmezliği, dolaşım yetmezliği ve ölüm gelişmektedir. Doğrudan toksik etkisinin yanı sıra karaciğerde metabolize olmasıyla açığa çıkan formik asit, mitokondride hasarlanma ile ortaya çıkan oksidatif stres ve artan lipid peroksidasyonu nörotoksitede temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Santral sinir sisteminde nörotoksik bir ajan olduğu bilinen metanolün akut dönemde periferik nöromusküler ileti üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Çalışmamızda; deneyel olarak oluşturulan akut metanol intoksikasyonu modelinde erken dönemde (ilk 24 saat) periferik nöromusküler ileti fonksiyonlarının elektrofizyolojik ölçümlerle araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanan çalışma; her biri yaklaşık 200 gr ağırlığında 10 adet Wistar rat üzerinde yapıldı. Ketamin/xylazine anestezisi altında elektrofizyolojik ölçüm kayıtları alınmasını takiben nazogastrik sonda ile 3 g kg⁻¹ metanol verildi. 24 saat sonra tüm ölçümler tekrarlandı. Elektrofizyolojik ölçümler; sol siyatik sinir; Biopac HSTMO1 yüzeyel stimülasyon elektrodları (BIO-PAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD) ile siyatik çentikten uyarılarak (10V, 0.1 ms, 1Hz), M. Gastrocnemius'dan bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) kaydı yapıldı. Elde edilen kayıtlardan Biopac BSL Pro version: 3.6.7 programı (BIOPAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD) ile latans, genlik ve süre değerleri hesaplandı. Sonuçlar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

Bulgular: Metanol öncesi CMAP Latans 0,81±0,11 ms iken metanol sonrası 0,76±0,12 ms olduğu; CMAP Amplitüd 9,85±0,98 mV iken metanol sonrası 9,99±0,40 mV olduğu; CMAP Süre 9,86±0,03 ms iken metanol sonrası 9,86±0,045 ms olduğu; ve metanol öncesi ve sonrası yapılan tüm elektrofizyolojik ölçümlerde istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Deneyel metanol intoksikasyonunun akut döneminde (ilk 24 saat) nöromusküler ileti fonksiyonlarında elektrofizyolojik bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Metanol, intoksikasyon, polinöropati, nöromusküler ileti

Objective: The incidence of accidental or suicidal ingestion of methyl alcohol is high and methyl alcohol intoxication has high mortality. Methyl alcohol intoxication causes severe neurological sequelae and appears to be a significant problem. Methyl alcohol causes acute metabolic acidosis, optic neuropathy leading to permanent blindness, respiratory failure, circulatory failure and death. It is metabolised in the liver, and its metabolite formic acid has direct toxic effects, causing oxidative stress, mitochondrial damage and increased lipid peroxidation associated with the mechanism of neurotoxicity. Methanol is known to cause acute toxicity of the central nervous system; however, the effects on peripheral neuromuscular transmission are unknown. In our study, we aimed to investigate the electrophysiological effects of experimentally induced acute methanol intoxication on neuromuscular transmission in the early period (first 24 h).

Methods: After approval by the Animal Experiment Ethics Committee of Ege University, the study was carried out on 10 Wistar rats, each weighing about 200 g. During electrophysiological recordings and orogastric tube insertion, the rats were anaesthetised using intra-peritoneal (IP) injection of ketamine 100 mg kg⁻¹ and IP injection of xylazine 10 mg kg⁻¹. The rats were given 3 g kg⁻¹ methyl alcohol by the orogastric tube. Electrophysiological measurements from the gastrocnemius muscle were compared with baseline.

Results: Latency measurements before and 24 h after methanol injection were 0.81±0.11 ms and 0.76±0.12 ms, respectively. CMAP amplitude measurements before and 24 h after methanol injection were 9.85±0.98 mV and 9.99±0.40 mV, respectively. CMAP duration measurements before and 24 h after methanol injection were 9.86±0.03 ms and 9.86±0.045 ms, respectively.

Conclusion: It was concluded that experimental methanol intoxication in the acute phase (first 24 h) did not affect neuromuscular function.

Keywords: Methanol, intoxication, polyneuropathy, neuromuscular transmission

Giriş

Günümüzde kaza ile veya intihar amaçlı gelişen metil alkol intoksikasyonları mortalitelerinin yüksek olması ve geç dönem nörolojik sekellerinin ağır olması sebebiyle önemli toplumsal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Metanol; alkol serisinin ilk ürünüdür ve endüstriyel alanda solvent ve temizleyici olarak kullanılmaktadır. Endüstriyel ürünlerde kullanımı, alternatif otomotiv yakıtı olarak gündeme girmesi nedeniyle maruz kalınma riskinin yükselebileceği bildirilmektedir (1).

Özellikle nörotoksik etkileri nedeniyle akut dönemde ölümle sonuçlanmayan vakalarda optik sinir hasarına bağlı kalıcı körlük ve diğer nörolojik sekeller görülmekle birlikte vakaların çoğunluğunun bilincinin kapalı olması, yoğun bakım kliniklerinde mekanik ventilatör desteğinde olmaları, gerektiğinde kas gevşetici ve sedatif ilaçların kullanımı nedeniyle periferik nöropati gelişimi ile ilgili olarak kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak zehirlenmelerin geç dönemlerinde yapılan fizik muayene bulgularında klinik olarak nöropatilerin geliştiği bilinmektedir. Nörotoksik bir ajan olarak kabul edilen metanolün akut dönemde periferik sinir sistemindeki etkileri bilinmemektedir.

Diğer yandan zehirlenme olgularında hastaneye başvurma süresinin gecikmesinin mortalite ve morbidite oranını arttırmaktadır (2). Erken tanı ve tedavinin mortalite ve nörolojik sekelleri önlemede önemli bir yer tutacağı düşünülmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda; deneysel olarak oluşturulan akut metanol intoksikasyonu modelinde erken dönemde (ilk 24 saat) periferik nöromusküler ileti fonksiyonlarının elektrofizyolojik olarak araştırılması amaçlandı.

Yöntemler

Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanan çalışma; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde ve çalışma sırasında ratlar; klimatize bir ortamda sabit oda sıcaklığında, çalışma öncesinde ve çalışma sırasında yeterli gıda ve su ile beslenerek fizyolojik gece-gündüz siklusu sağlanarak izlendiler. Çalışma; her biri yaklaşık 200 g ağırlığında 5 adet erkek ve 5 adet dişi Wistar türü erişkin rat üzerinde yapıldı. Ratların tümü Ege Üniversitesi Deneysel Cerrahi Üretim Merkezi'nden temin edildi. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında anestezi amacıyla intraperitoneal (İP) 100 mg kg⁻¹ ketamin ve İP 10 mg kg⁻¹ Xylazine kullanıldı.

Biopac Student Lab Pro. programı (BIOPAC Data MP35 Acquisition System, BIOPAC Systems, Inc. Santa Barbara, ABD) ve Stimülatör ile (Stimülatör: SS2L Electrode ve BSLSTMA Trigger BIOPAC System, Inc. Santa Barbara, ABD) Gastrocnemius kasından elektrofizyolojik ölçüm kayıtları alındıktan daha sonra nazogastrik sonda ile 3 g kg⁻¹ metanol verildi. Ratlar için minimum letal doz 9,5 g kg⁻¹ olması sebebiyle çalışmamızda daha düşük bir doz olarak

(nonletal) 3 g kg⁻¹ uygulandı. Metanol verilmesini takiben 24 saat sonra ketamin/xylazine anestezisi altında aynı kastan elektrofizyolojik ölçüm kayıtları tekrar edildi (Resim 1, 2, 3).

Elektrofizyolojik ölçümler

Stimülatör ile anestezi altındaki ratların sol siyatik siniri siyatik çentikten supramaksimal stimulus (intensity 10 V, duration 0,1 ms, frequency 1 Hz) ile uyarıldı Elektrik stimülasyonu için HSTM01 yüzeyel disk elektrodları (BIOPAC System, Inc. Santa Barbara, ABD) kullanıldı. Gastrocnemius kasının bileşik kas aksiyon potansiyeli (Compound Muscle Action Potentials-CMAP) monitörize edildi (Resim 1, 2, 3).

Biopac Student Lab Pro. programı ile CMAP latans, genlik ve toplam süre dijital ortamda görüntülenerek hesaplandı (Resim 3). Her bir rat için dijital ortamda CMAP dalgalarından 5 adet hesaplanıp ortalaması alındı.

İstatistiksel analiz

Dijital ortamda hesaplanan (Resim 3); başlangıç ve 12. saat CMAP değerlerinin (latans, genlik ve süre) her bir rat için olmak üzere başlangıç değerine göre olan değişimleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede Nonparametrik Wilcoxon Signed Ranks Test yöntemi kullanıldı ve p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma sırasında ratların ölmesi durumunda; ölen ratlar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Atık Birimi'ne teslim edildi. Çalışma sonunda hayatta kalan ratların tümü deneysel cerrahi eğitim kursları sırasında damar yolu açılması, nazogastrik sonda takılması benzeri girişimlerde eğitim amacıyla denek olarak kullanılmak üzere Ege Üniversitesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Laboratuvarı'na teslim edildi.

Bulgular

Metanol verilmesi sonrasında 24 saat içinde 1 rat öldü. Metanol verilmesi öncesinde başlangıç CMAP latans değeri



Resim 1. BIOPAC MP35 Data Acquisition System (BIOPAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD), BSLSTMB Stimülatör (BIOPAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD), BIOPAC HSTM01 yüzeyel stimülasyon elektrodları (BIOPAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD)

0,81±0,11 ms iken metanol verildikten 24 saat sonra yapılan ölçümde CMAP latans değerinin 0,76±0,12 ms olduğu ve başlangıca göre olan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 1).

Metanol verilmesi öncesinde başlangıç CMAP genlik değeri 9,85±0,9 mV iken metanol verildikten 24 saat sonra yapılan ölçümde CMAP genliğinin 9,99±0,40 mV olduğu ve başlangıca göre olan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 1).

Metanol verilmesi öncesinde başlangıç CMAP süresi 9,86±0,03 ms iken metanol verildikten 24 saat sonra yapılan ölçümde sürenin 9,86±0,04 ms olduğu ve başlangıca göre olan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 1).



Resim 2. *M. Gastrocnemius*'tan bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) kaydı alınması

Tartışma

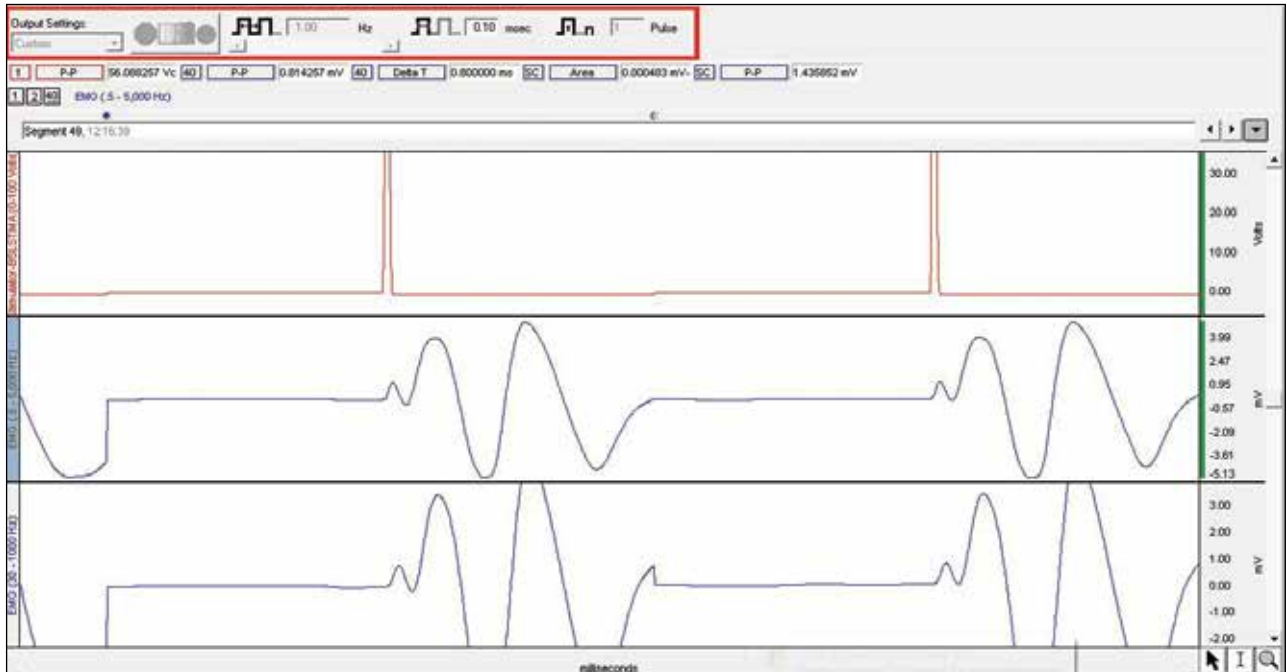
Metanol; alkol dehidrogenaz ve formaldehit dehidrogenaz enzimleri tarafından önce formaldehide daha sonra formik asite metabolize edilir. Formik asit sitokrom C- oksidaz aktivitesini inhibe eder. Sitokrom C oksidaz inhibisyonu ciddi metabolik asidoza yol açmaktadır. Metaboliti olan formik asit nörotoksik bir maddedir. Özellikle optik sinire olan afinitesi ile kalıcı körlüğe yol açmaktadır. Aynı zamanda santral sinir sisteminde depresyona ve sistemik olarak metabolik asidoza, koma ve ölüme neden olmaktadır.

Sık olmamakla birlikte metanol alımının sonrası akut gelişen bulguların yanı sıra geç dönem komplikasyonu olarak nörolojik semptomlara da neden olabileceği bilinmektedir. 2010 yılında yapılan bir araştırmada metanolün geç dönemde parkinsonizm ve polinöropatiye neden olabileceği bildirilmiştir (3).

Sinir sisteminin erken dönemdeki tutulumu özellikle optik sinir başta olmak üzere santral sinir sisteminde olmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumları toksik ensefalopati, bilate-

Tablo 1. Gastrocnemius bileşik kas aksiyon potansiyel ölçümleri

	Metanol öncesi 0. saat Ort.±SS (n=10)	Metanol sonrası 24. saat Ort.±SS (n=9)
CMAP latans (ms)	0,81±0,11	0,76±0,12
CAMP genlik (mV)	9,85±0,9	9,99±0,40
CMAP süre (ms)	9,86±0,03	9,86±0,04
ms: milisaneye; mV: milivolt; Ort: ortalama; SS: standart sapma; CMAP: bileşik kas aksiyon potansiyel		



Resim 3. Biopac BSL Pro version:3.6.7 programı (BIOPAC Systems, Inc., Santabarbara, CA, ABD) ile latans, genlik ve süre değerlerinin ölçümünün ve hesaplamasının yapıldığı dijital ekran görüntüsü

ral putaminal nekroz-hemoraji, serebellar ve hipotalamik fokal lezyonlar, subkortikal beyaz cevherde demiyelinizasyon, nöronal ve glial hücrelerde apoptozis, öğrenme ve hafıza bozukluğu ile seyreden kognitif işlev bozuklukları, vertigo, konvülsiyon, bilinç kaybı ve ölüm olarak tanımlanmaktadır. Geç dönemde ise; polinöropatiler; ataksik yürüme, Romberg pozitifliği, alt ekstremitelerin distalinde duyu kaybı ve apraksi, çiğneme ve yutma fonksiyonlarında bozulma gibi kalıcı nörolojik sekeller görülebilmektedir. Ancak erken dönemde polinöropati gelişimi ile ilgili olarak kesin veriler mevcut değildir. Mevcut deneysel modellerin çoğunun biyokimyasal, immunolojik, histolojik ağırlıklı ve değişik antitod ya da antioksidan gibi farklı tedavi yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu nedenle deneysel olarak oluşturulan akut metanol intoksikasyonu modelinde erken dönemde (ilk 24 saat) periferik nöromusküler ileti fonksiyonlarının araştırılmasının amaçlandığı çalışmamız literatürdeki diğer araştırmalara göre farklılar içermektedir.

1950'li yıllarda insanlarda metanolün minimal lethal dozu henüz tanımlanmamış olmasına rağmen Röe ve ark. (4) aynı yıllarda maruz kalan kişi tedavi edilmez ve etanol almadıysa yaklaşık 1 g kg⁻¹ metanolün ölüme neden olabileceğini bildirmişlerdir. Metanolün yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 2- 24 saat arasında değişmektedir. Ölümcül oral dozu tahmini olarak (30-240 mL) 20-150 g'dır. Minimum toksik doz ise 100 mg kg⁻¹ olarak kabul edilmektedir. Alınan metanolün sadece %3'ü değişmeden idrarla atılırken %10'dan daha azı da solunum yoluyla atılmaktadır (5). Latent dönem sonrası metanolün hızlıca formik asite dönüşmüş olması nedeniyle metanol zehirlenmelerinde kan metanol düzeyinin düşük bulunması veya saptanamaması, klinik belirti ve bulguları olan hastada ciddi metanol zehirlenmesi tanısının dışlanmasına neden olabileceği bilinmektedir (5). Literatürde de metanol intoksikasyonu olarak kabul edilen ancak kanda metanolün tespit edilemediği olgu sunumlarının mevcut olduğu görülmektedir. Bu nedenle tanı da elektrofizyolojik tetkikler ileri tetkik amacının yanı sıra erken tanıda da önemli yer tutmaktadır. Metanol alımı olmakla birlikte kanda tespit edilmemesi üzerine kesin tanının konulmasında radyolojik ve elektrofizyolojik tetkiklerin kullanıldığı ve önerildiği farklı olgular tartışılmıştır (6). Alkol suiistimali olan ve metanol intoksikasyonu ön tanısı ile başvuran bir olgunun kan ve idrar tetkiklerinde etil ve metil alkol olmadığı görülmüş ancak total görme kaybı ve spinal kordda transvers hasar ile seyretmesi üzerine ayırıcı tanıda elektrofizyolojik tetkik yapılmış ve EMG de aksonal demiyelinizan polinöropati bulguları tespit edilmiştir. Bu nedenle radyolojik tetkiklerin ve elektrofizyolojik tetkiklerin metanol zehirlenme olgularında akut ve kronik dönemde kullanılmalarının tanıda yardımı olabileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda elektrofizyolojik bir değişiklik görülmemiştir. Ancak metanol intoksikasyonu bulgularının alınan dozun miktarına, alınıp zamanına ve müdahaleye başlama zamanına göre de değişebileceği bilinmektedir.

Sürekli, fazla miktarda etil alkol alımı (alkol bağımlılığı) ve eşlik eden beslenme bozukluğu ile Wernicke-Korsakoff Send-

romu ve polinöropatileri içeren sinir sistemi tutulumları sık görülmektedir (7). Anamnezinde alkol bağımlılığı olan metil alkol zehirlenmelerinin beslenme bozukluğu ve B vitamini eksikliği nedeniyle de polinöropati gelişimi açısından daha büyük risk altındadırlar. Bu nedenle metil alkol zehirlenmelerinde polinöropati olasılığının yüksek olması sebebiyle tanı ve tedavinin erken düzenlenmesi gerekmektedir. Çoğunlukla kronik alkol kullanımı zemininde gelişen metanol intoksikasyonu B vitamini eksikliği ve sinir sistemine direkt toksik etkisinin yanı sıra lipid peroksidasyonundaki bozulma ile oksidatif stresi de arttırmaktadır. Sitokrom- C Oksidaz inhibisyonu, lipid peroksidasyonunda artış, mitokondri elektron transport zincirinin inhibisyonu ve aerobik metabolizma için gerekli olan ATP üretiminde azalma ve serbest oksijen radikallerinde artışa da (ROS artışı) neden olmaktadır (8-10). Serbest oksijen radikallerinde artış ve mitokondri hasarının özellikle karaciğer hücrelerinde hasara yol açtığı bildirilmiştir (11-13). Karaciğere verdiği hasarın yanı sıra metanolün oluşturduğu oksidatif stres sonucu hipotalamo-hipofizer aks fonksiyonlarında, kortikosteron düzeyini değiştirerek spesifik ve nonspesifik immün yanıtta da bozulmaya neden olduğunu ileri sürülmektedirler (8). Gelişen lipid peroksidasyonundaki ve serbest oksijen radikallerindeki artış hipotalamus- hipofiz-adrenal yolda ve lenfoid dokuların invazyonunu sağlayan sempatik sinir sisteminde hasarlanmaya neden olmaktadır. Parthasarathy ve ark. (8) metanol zehirlenmesi ile oluşan oksidatif strese hipotalamus-hipofiz-adrenal yolağın etkilenmesi sonucunda kortikosteron düzeyinin azaldığını ve sonuçta spesifik- nonspesifik immün yanıtta bozulma olduğunu ileri sürmektedirler.

Çalışmamızda temel amacımızın metanol intoksikasyonunun akut dönemindeki nöromusküler iletinin araştırılması olması sebebiyle oksidatif stresi arttırmasına yönelik herhangi bir parametreye bakılmamıştır. Metil alkolün lipid peroksidasyonunda artışa sebep olarak oksidatif stresi tetiklemesi ile ilgili farklı düzenlenmiş çalışmalar yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Akut ve kronik dönemde sinir sistemine ait toksik etkiler ve sinir sistemi tutulumu metanol intoksikasyonlarının spesifik bulguları olarak kabul edilmektedir. Klinik, morfolojik, elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri ile santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi tutulumları olduğu değişik araştırmalar ve olgu sunumlarında gösterilmiştir. Metanol intoksikasyonu sonucu ölen vakaların yapılan otopsi incelemelerinde sinir sistemi tutulumu olarak beyin ödemi, oksipital, temporal ve parietal korteks, bazal ganglion ve ponsta peteşiyal kanamalar, talamus, putamende hemorajik nekrozlar ve hemorajik lökoensefalopati görüldüğü bildirilmiştir (14, 15).

Metanol ile ilgili mevcut araştırmaların çoğunlukla yol açtığı metabolik asidoz, formik asid oluşumunun, optik nöropati/ görme kaybı gelişimi ile birlikte prognoz ve mortalitedeki cidiyeti ile ilgili olduğu görülmektedir. Optik nöropati ve putaminal nekroz en sık karşılaşılan sekelleri olarak bilinmektedir.

Ancak Gille ve ark. (16) 1998 yılında bilinen nörolojik sekelere ilave olarak periferik sinir sistemini kapsayan polinöropati ve kronik motor nöropati gelişen bir olgu sunmuşlardır. Metanol intoksikasyonunun temel komplikasyonları optik nöropati, putaminal nekroz ve metabolik asidozudur. Hayatta kalan vakalarda bilateral görme kaybı kalıcı olabilmektedir. Parkinson benzeri bulgular, polinöropati ve nadiren de olsa ekstremitelerde apraksi görülebileceği bildirilmektedir (17-19). Quartarone ve ark. (19) metanol zehirlenmesi sonrası bilateral körlük, parkinson benzeri bulguların yanı sıra; içme ve yutma bozukluğu ile seyreden çiğneme yetersizliği görülen bir olgu yayınlamışlardır. Olgunun oral metanol alımından sonra akut dönemde (2 gün sonra) yapılan kraniyal tomografisinde putaminal nükleusta hipodens alanlar olduğu görülmüştür. Sonrasında ileri tetkik amacıyla yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde de kaudat nükleusta ve putamende düşük dansiteli alanların varlığı doğrulanmıştır. Beyin sapı ve kortikal alanda herhangi bir hasar olmadığı görülmüştür. Bilateral görme kaybı olan hastanın birkaç ay sonra yapılan fundoskopisinde optik atrofi olduğu görülmüştür. Yaklaşık 1 yıl sonra hastada konuşma ve çiğneme bozukluklarının başlaması üzerine yapılan nörolojik muayenesinde; bilateral görme kaybı, dizartri, yürümede bozulma, distal tendon reflekslerinin kaybı, ayaklarda dizestezi ve çene hareketlerinde bir kısıtlılık olduğu görülmüştür. Kortikobulber traktus ve kafa çiftlerinin (5. ve 7. kafa çiftleri) transkraniyal manyetik stimülasyonu sonuçlarının normal olduğu; ancak elektromiyografik değerlendirmede ılımlı polinöropati bulguları olduğu belirtilmiştir. Sunulan olgu; metanol intoksikasyonu sonrasında bilinen klasik bulguların yanı sıra çiğneme kaslarındaki işlev bozukluğu ve elektromiyografik tetkiklerdeki polinöropati bulguları ile özellik arz etmektedir (19). Bu klinik olguda elektrofizyolojik tetkikin çiğneme kaslarındaki fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan klinik bulgular sonrası tanısal amaçlı ve 1 yıl sonra gibi geç dönemde uygulanmış olduğu görülmektedir.

Literatürdeki bir diğer olgu sunumu; kaza ile metanol ve diğer solventleri içen 34 yaşındaki bir olguya aittir. İntoksikasyon sonrasında amiyotrofik lateral skleroza benzeyen motor nöron bozukluğu bildirilmiştir. Klinik semptomların başlangıcının biyolojik olasılık dahilinde olduğu bildirilmiştir. Hastanın yaşı, aile öyküsü, nörolojik bozukluğun yokluğu göz önüne alındığında zehirlenme sonrası gelişmesi olasılık dahilinde olarak değerlendirilmiştir (20).

Jarwani ve ark. (21) santral sinir sistemi ile birlikte periferik sinir sistemi tutulumu da olan 26 yaşında bir olgu bildirmişlerdir. Bilateral optik nöropatisi olan olguda aksonopatinin eşlik ettiği polinöropati ve radikulopati gelişmiştir. Santral sinir sisteminin manyetik rezonans görüntülemesinde putamende nekroz olduğu görülmüştür. Kas gücünün üst ekstremitelerde 4/5 alt ekstremitelerde ise 3/5 olduğu bildirilmiştir. Erken dönemde yapılan elektrofizyolojik incelemede (elektromiyografi-EMG ve sinir ileti hızı-NCV) özellikle alt ekstremitelerde sekonder aksonopati ve erken poliradikülopa-

tinin eşlik ettiği duyu ve motor polinöropati tespit edilmiştir. Destek tedavi, kortikosteroid tedavi ve folik asid tedavisine rağmen duyu ve motor fonksiyonlarda düzelme görülmediği bildirilmiştir. Gelişen poliradikülopatinin patogenezinin tam olarak açıklanamayacağı bildirilmiştir (21). Santral ve periferik nörolojik sistemin tutulması nedeniyle literatüre dikkat çekici bir olgu olarak geçmiştir. Metanol intoksikasyonlarında bilateral putaminal nekroz ile birlikte polinöropatilerin de sekel olarak görülebileceği konusunda dikkatli olunması gerektiği ileri sürülmektedir (21). Bu çalışmada gelişen polinöropatinin etilen glikol intoksikasyonunda görülen polinöropati benzeri olduğu tartışılmış ancak öyküde etilen glikol alımı ile herhangi bir bilgi olmadığı görülmektedir. Diğer yandan olgunun hastaneye geliş süresine bakıldığında ilk 24 saat içinde gelmediği ve metil alkol alımı sonrası 24 saatten daha geç bir sürede başvurduğu görülmektedir. Elektrofizyolojik tetkiklerde polinöropati tespit edilen bu olgunun aksine metanol intoksikasyonunun erken döneminde yapılan elektrofizyolojik incelememizde *M. Gastrocnemius*'tan elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin ölçümünden elde edilen latans, süre ve genlik hesaplamaları sonucunda; akut dönemde nöromusküler fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Polinöropati gelişimini gösteren herhangi bir bulguya rastlanmadı. Ancak maruz kalınan metil alkol konsantrasyonu, tedavi uygulanıp uygulanmadığı ve elektrofizyolojik ölçümlerin alındığı zamanın da sonuçlarda farklılık yaratabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız. Diğer yandan alt ekstremitelerde aksonopati bulgularının varlığını gösteren elektrofizyolojik tetkikin klinik olarak polinöropati tespit edilmesi sonrasında yapılmış olması dikkat çekicidir. Bu noktada çalışmamızdan farklı olarak yorumlanmalıdır. Çünkü deneysel modelimizdeki amacımız klinik bulgular olmaksızın 24 saat sonrasında polinöropati varlığının elektrofizyolojik olarak araştırılmasıdır. Sekonder aksonopati ve polinöropati tespit edilen bu olgu sunumunda elektromiyografi verilerinin paylaşılması nedeniyle çalışmamızdaki verilerle karşılaştırma imkanı da söz konusu olamamıştır.

Diğer yandan; mesleki olarak uzun süreli olarak mangan, karbonmonoksit ve metanol de içeren solventlere maruz kalan şahıslarda santral sinir sistemi hasarları, parkinson benzeri bulgular ve özellikle alt ekstremiteleri tutan aksonal ve duysal polinöropatiler gelişebileceği bildirilmektedir. Uzun süre solventlere maruz kalan kişilerde yapılan tanısal tetkikler içinde elektrofizyolojik çalışmalar da yer almaktadır (22). Gelişen klinik bulguların varlığında polinöropati varlığını destekleyen elektromiyografik tetkiklerin çalışmamızdan farklı olarak geç dönemde yapıldığı görülmektedir.

Metanol intoksikasyonu tanısıyla hastaneye başvuran 19 hastanın ilk 48 saat içinde yapılan erken elektrofizyolojik araştırmasında olguların bir kısmında retina işlev bozukluğu ve optik nöropati bulguları tespit edilmiştir (23). Erken dönemde elektrofizyolojik tetkik kullanılması açısından çalışmamıza benzer olmakla birlikte yapılan elektrofizyolojik tetkikin

sadece uyarılmış görsel sinir potansiyellerini (*visual evoked potentials*) kapsadığı görülmektedir. Diğer yandan çalışmamızdan farklı olarak bu araştırmada periferik sinir tutulumu ile ilgili herhangi bir elektrofizyolojik tetkikten de söz edilmemektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde deneysel olarak oluşturulan metanol zehirlenmesi ratların diyafragmalarında yapılan yapılan elektrofizyolojik ölçümler sonucunda kısa zincirli alifatik alkollerin nöromusküler kavşak aktivitesini değiştirdiği ileri sürülmektedir (24). Bilindiği üzere metil alkol de alifatik alkoller içinde monoalkoller sınıfında yer almaktadır.

Geç dönemde görülen nörolojik sekellerin erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınabilmesi amacıyla erken dönemde gelişebilecek nöropatilerin elektrofizyolojik olarak tespit edilebilmesinin önemli bir nokta olduğu düşüncesiyle başlatılan çalışmamız literatürde bulunan diğer olgu sunumları ve klinik araştırmalardan farklılıklar taşımaktadır. Literatüre bakıldığında elektromiyografi (EMG) uygulanan çalışmaların çoğunluğunun geç dönemde yapılan (semptomların başlamasından sonra) klinik araştırmalar olduğu görülmektedir. Benzer çalışmaların çoğunda semptomların varlığında ve klinik olarak polinöropati tespit edilmesi sonrasında tanı konması/doğrulanması amacıyla elektrofizyolojik tetkik yapıldığı anlaşılmaktadır. Erken dönem yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda da sadece optik sinirin uyarılmış potansiyellerine bakılmış olduğu ya da çalışmamızda olduğu gibi nöromusküler iletideki değerlerin (CMAP değerlerinin) açıkça verilmemiş olduğu ve klinik bulguların eşlik ettiği vakalar olduğu görülmektedir. Literatürdeki olgu sunumları dikkate alındığında geç dönemde periferik polinöropati yapabileceği kabul edilen metil alkolün erken dönemde de polinöropatiye yol açabileceği görülmektedir. Ancak çalışmamızda; deneysel metanol intoksikasyonunun erken döneminde yapılan elektrofizyolojik incelememizde *M. Gastrocnemius*'tan elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin ölçümünden elde edilen latans, süre ve genlik hesaplamaları sonucunda; akut dönemde nöromusküler fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Ancak metil alkol dozunun ve etki süresinin de bu sonuçta etkili olabileceği bu nedenle farklı dozlar ile düzenlenmiş yeni deneysel metil alkol intoksikasyonu modellerinde ileri çalışmaların düzenlenmesi gerektiği kanısındayız.

Metanol intoksikasyonu ile ilgili mevcut araştırmalar dikkate alındığında; akut safhadaki periferik nöromusküler iletinin elektrofizyolojik olarak araştırıldığı çalışmamızın deneysel bir model olarak literatüre katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Deneysel olarak oluşturulan akut metanol intoksikasyonu modelinde erken dönemde (ilk 24 saat) periferik nöromusküler ileti fonksiyonlarının araştırılmasının amaçlandığı çalışmamızda; Deneysel metanol intoksikasyonunun akut döneminde (ilk 24 saat) nöromusküler ileti fonksiyonlarında elektrofizyolojik bir değişiklik olmadığı görüldü.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Tasarım - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Denetleme - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Kaynaklar - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Malzemeler - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Analiz ve/veya yorum - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Literatür taraması - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Yazıyı yazan - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Eleştirel İnceleme - A.R.M., İ.Ç.; Diğer - A.R.M., İ.Ç.

Teşekkür: Bu projenin gerçekleşmesinde gerekli tüm maddi desteği sağlayan Ege Üniversitesi Bilim Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (EBİLTEM), Ege Üniversitesi Zehirlenmeler Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (ZAUM), Ege Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fon Saymanlığı'na ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na teşekkürlerimiz sonsuzdur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma; Ege Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü (EBİLTEM) ve Ege Üniversitesi Zehirlenmeler Araştırma ve Uygulama Merkezi (ZAUM) Projesi olarak hazırlanmıştır. Gerekli finansal destek Altyapı Projesi olarak Ege Üniversitesi Rektörlüğü tarafından karşılanmıştır. Proje gerekli hazırlıkların tamamlanması sonrasında 2013 yılında proje olarak basılmıştır (Altyapı Projesi) (Proje No: 2009/ZAUM/001). Proje raporunun yazılması sonrasında sunulmuş ve 10.10.2013 tarihinde EÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabulü uygun görülmüştür.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ege University Animal Experiments Local Ethics.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Design - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Supervision - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Funding - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Materials - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Data Collection and/or Processing - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Analysis and/or Interpretation - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Literature Review - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Writer - A.R.M., İ.Ç., D.S., Ö.B.; Critical Review - A.R.M., İ.Ç.; Other - A.R.M., İ.Ç.

Acknowledgements: We want to present our thanks to Ege University Science and Technology Centre, Ege University Department of Poisoning Research and Application Center, Ege University Department of Research Fund for their financial support to our project and Ege University Faculty of Medicine Department of Biostatistics and Medical Informatics for their statistical analysis.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study has been prepared as a project of Ege University Science and Technology Centre and Ege University Department of Poisoning Research and Application Center. Ege University has provided financial support to infrastructure projects. It was published in 2013 (Infrastructure project) (Project Number:

2009/ZAUM/001). This study was accepted as an infrastructure project by Ege University Department of Scientific Research Projects Commission on 10.10.2013.

Kaynaklar

1. Maejima K, Suzuki T, Numata H, Maekawa A, Nagase S, Ishinishi N. Recovery from changes in the blood and nasal cavity and/or lungs of rats caused by exposure to metanol-fueled engine exhaust. *J Toxicol Environ Health* 1993; 39: 323-40. [\[CrossRef\]](#)
2. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia SH. Prognostic factors in metanol poisoning. *Human Exp Toxicol* 2007; 26: 583-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethyl glycol and metanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 967-73. [\[CrossRef\]](#)
4. Röe O. The metabolism and toxicity of metanol. *Pharmacol Rev* 1955; 7: 399-412.
5. Anderson Ilene B. Metanol. In: Olson Kent R. *Poisoning & Drug Overdose*. 3 th edition. USA, Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999: 218-20.
6. Magdalan J, Antonczyk A, Kochman K, Porebska B. Poisoning or primary nervous system disease difficulties of the differential diagnosis exemplified by four different clinical cases. *Przegl Lek* 2005; 62: 486-8.
7. Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1994; 15: 555-65.
8. Parthasarathy NJ, Kumar SR, Manikandan S, Manikandan S, Narayanan GS, Kumar RV, et al. Effect of metanol-induced oxidative stress on the neuroimmune system of experimental rats. *Chem Biol Interact* 2006; 14-25. [\[CrossRef\]](#)
9. Sandhir R, Kaur K. Influence of ethanol on metanol-induced oxidative stress and neurobehavioral deficits. *Biochem Mol Toxicol* 2006; 20: 247-54. [\[CrossRef\]](#)
10. Dobrzynska I, Skrzydlewska E, Kasacka I, Figaszewski Z. Protective effect of N- acetylcysteine on rat liver cell membrane during metanol intoxication. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 547-52. [\[CrossRef\]](#)
11. Tephly TR. The toxicity of metanol. *Life Sci* 1991; 48: 1031-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Poli G. Liver damage due to free radicals. *Br Med Bull* 1993; 49: 604-20.
13. Kasacka I, Skrzydlewska E. Ethanol and N-acetylcysteine influence on the development of liver changes in experimental metanol intoxication. *Rocz Akad Med Bialymst* 2001; 46: 133-44.
14. Karayel F, Turan AA, Sav A, Pakis I, Akyildiz EU, Ersoy G. Methanol intoxication: pathological changes of central nervous system (17 cases). *Am J Forensic Med Pathol* 2010; 31: 34-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Henze T, Scheidt P, Prange HW. Metanol poisoning. Clinical, neuropathologic abd computerized tomography findings. *Nervenarzt* 1986; 57: 658-61.
16. Gille M, Depre A, Delbecq J, Van den Bergh P. Motor neuropathy, putaminal necrosis and optic nerve atrophy following acute metanol poisoning. *Rev Neurol* 1998; 154: 862-5.
17. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. Metanol optic neuropathy: a histopathological study. *Neurology* 1982; 32: 1093-100. [\[CrossRef\]](#)
18. Bourrat C, Riboullard L, Flocard F, Chalumeau A, Guillaume C. Voluntary metanol poisoning. Severe regressive encephalopathy with anomalies on x-ray computed tomography. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142: 530-4.
19. Quartarone A, Girlanda P, Vita G, Battaglia F, Majorana G, Monici M, et al. Oromandibular dystonia in a patient with bilateral putaminal necrosis after metanol poisoning: an electrophysiological study. *Eur Neurol* 2000; 44: 127-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Chiò A, Herrero Hernandez E, Mora G, Valentini C, Discalzi G, Pira E. Motor neuron disease and optic neuropathy after acute exposure to a metanol-containing solvent mixture. *Am J Neurol* 2004; 5: 188-91. [\[CrossRef\]](#)
21. Jarwani BS, Motiani P, Divetia R, Thakkar G. Rare combination of bilateral putaminal necrosis, optic neuritis and polyneuropathy in a case of acute metanol intoxication among patients met with hooch tragedy in Gujarat, India. *J Emerg Trauma Shock* 2012; 5: 356-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Hageman G, van der Hoek J, van Hout M, van der Laan G, Steur EJ, de Bruin W, et al. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol* 1999; 246: 198-206. [\[CrossRef\]](#)
23. Hantson P, de Tourchaninoff M, Simoens G, Mahieu P, Boschi A, Beguin J, et al. Evoked potentials of visual dysfunction after metanol poisoning. *Crit Care Med* 1999; 27: 2834-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Malicević Z, Kojić L, Dragić S, Stamenović B. The effect of short-chain aliphatic alcohols on electrophysiologic characteristics of muscle cells and neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *Vojnosanit Pregl* 1991; 48: 5-11.