

OTROVANJE ETILEN GLIKOLOM LIJEČENO HEMODIJALIZOM

Z. Duraković¹, V. Gašparović¹ i F. Plavšić²*Klinika za unutarnje bolesti s poliklinikom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu¹ i
Zavod za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku² Kliničkog bolničkog centra Rebro, Zagreb**Primljeno 22. I. 1990.*

Prikazan je tijek bolesti 56-godišnjeg bolesnika koji je popio nepoznatu količinu alkoholnog pića i zabunom je usto popio 150 ml 95%-tne otopine etilen glikola. Primljen je u Kliniku 28 sati nakon incidenta, a izmjerena koncentracija etilen glikola iznosila je 14 mg/100 ml seruma. Relativno spora eliminacija etilen glikola tijekom 28 sati prije početka hemodijalize možda se može objasniti zaštitnim djelovanjem etilnog alkohola koji je bolesnik popio prije etilen glikola. Nakon prijema, proveden je postupak izvantjelesne hemodijalize u trajanju od četiri sata, s protokom krvi u aparatu od 200 ml/min i s površinom membrane za dijalizu od 1,3 m². Klirens etilen glikola i njegovih metabolita iznosio je 110–150 ml/min. Ukupna izlučena količina etilen glikola tijekom 4-satne hemodijalize iznosila je oko 5 g, s time da je između prvog i drugog sata hemodijalize iznosila 1,5 g. Zbog razvoja akutnog zatajenja bubrega u još dva navrata proveden je postupak hemodijalize. Bolesnik je otpušten kući 13 dana nakon prijema, u zadovoljavajućem kliničkom stanju u fazi oporavka bubrežne funkcije.

Etilen glikol tekućina je slatkasta okusa, koja gotovo ne hlapi pri sobnoj temperaturi. Otrovanja su relativno rijetka: tako npr. u SAD godišnje umre šezdesetak bolesnika od otrovanja tom tvari (1). Etilen glikol se biotransformira oksidacijom do odgovarajućih aldehida i kiselina koje se dalje mogu konjugirati. Do danas je dokazano pet produkata reakcije oksidacije. Posebno su otrovni produkti biotransformacije, koji su po prirodi karboksilne kiseline. Zbog toga težina otrovanja ne ovisi o koncentracijama etilen glikola u krvi, nego o količini nastalih produkata biotransformacije. Nadalje, posljedice otrovanja ne ovise o trenutnoj koncentraciji etilen glikola i njegovih metabolita u krvi i tkivima, nego o površinama ispod koncentracijskih krivulja (vidi slike), čime se uzima u obzir vrijeme izloženosti otrovu. Zbog toga su literaturni podaci o letalnim koncentracijama u krvi i tkivima često različiti, a podaci o korelaciji površina ispod koncentracijskih krivulja i toksičkog učinka nedostaju. Otrovnost za organizam posljedica je dakle metaboliziranja etilen glikola u oksalnu kiselinu i njene soli, glikolnu

i druge otrovne kiseline. Obično se smatra da je smrtonosna doza za odrasla čovjeka oko 100 g, dok je u djece manja (2). Nedavno smo liječili bolesnika koji je popio veliku količinu etilen glikola. Zbog uzete količine, relativno dugog vremena od otrovanja do primitka u Kliniku i povoljnog tijeka bolesti primjenom hemodijalize, smatramo opravdanim iznijeti ovo iskustvo.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik I. F., 56 g. (m. br. 5182-01-86) primljen je u Kliniku 28 sati nakon ingestije 150 ml etilen glikola (95,1%), koji je popio zabunom, misleći da pije alkoholno piće. Prethodno je popio nepoznatu količinu alkoholnog pića. Idućeg je jutra osjetio mučninu, slabost čitavog tijela, povraćao je zatim u više navrata žučkast sadržaj. Prema heteroanamnestičkim podacima, imao je i vidne halucinacije. Liječniku se javio slijedećeg dana poslijepodne, a u Kliniku je dovezen istog dana u 20 sati. Pri prijemu u Kliniku bolesnik je bio somnolentan, acidotičnog (Kussmaulovog) disanja, dok je ostali status bio u granici normale. RR je iznosio 120/80 mmHg (16,0/10,7 kPa), uz frekvenciju srca od 80/min.

U laboratorijskim nalazima razabralo se da je SE bila nešto ubrzana: 25 u 1. satu, postojala je leukocitoza od $16,4 \times 10^9/L$, od čega je bilo 9% nesegmentiranih leukocita, a u urinu je postojala proteinurija od 300 mg/L uz nešto veći broj leukocita u sedimentu (u vidnom polju 6–10). Glukoza u krvi bila je povišena: 12,7 mmol/L, natrij je bio pri gornjoj granici normale: 150 mmol/L, a kalij povišenih vrijednosti: 6,0 mmol/L. Plinske analize i acidobazni status iz krvi hiperemizirane uške upućivali su na nekompensiranu metaboličku acidozu: pH krvi 7,16, pO_2 8,5 kPa, pCO_2 3,4 kPa, baze –16,8 mmol/L. Kreatinin u serumu bio je povišenih vrijednosti: 520 $\mu\text{mol/L}$, korigirani klirens kreatinina bio je niskih vrijednosti: 11,7 ml/min (0,19 ml/s). Ostali su nalazi bili u normalnim granicama.

TIJEK BOLESTI

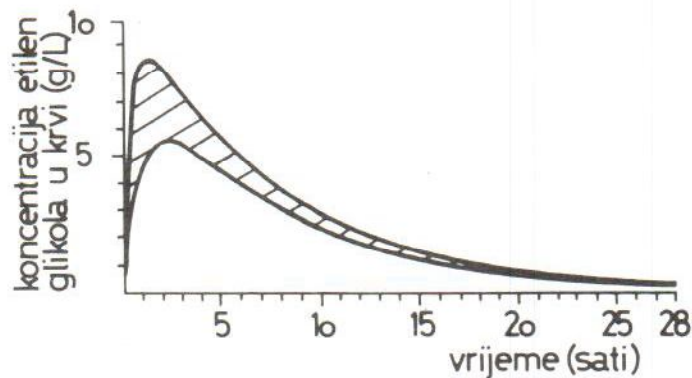
Bolesnik je pri dolasku dobio *per os* 25 ml konjaka, postavljen je supklavijski kateter za hemodijalizu putem gornje šuplje vene i proveden je postupak izvantjelesne hemodijalize u trajanju od četiri sata da bi se odstranili metaboliti etilen glikola. Zbog kliničkog sindroma akutnog zatajenja bubrega praćenog oligurijom, u još dva navrata primijenjen je postupak hemodijalize dok se nije počela oporavljati bubrežna funkcija. Bolesnik je 13. dana nakon prijema otpušten u kućnu njegu, bez subjektivnih tegoba i u fazi oporavka bubrežne funkcije, s normalnom diurezom. Pri otpustu klirens kreatinina iznosio je 57,8 ml/min uz poliuriju od 2800 ml/24 h. Nije više bilo proteinurije, a nalaz sedimenta urina bio je u granici normale (zabilježeni su rijetki stanični elementi). Plinske analize i acidobazni status kapilarne krvi posve su se normalizirali.

TOKSIKOLOŠKA ANALIZA

Postupak izvantjelesne hemodijalize proveden je s pomoću kapilarnog dijalizatora (Plivadial 135 SCE, Pliva, Zagreb), površine 1,3 m², a protok krvi u aparatu iznosio je 200 ml/min. Etilen glikol je ekstrahiran iz krvi destilacijom iz kiselog, a analiza destilata obavljena je metodom plinske kromatografije (3), s plamenoionizacijskim detektorom na koloni Porapak Q i uz upotrebu internog standarda. Klirens etilen glikola izračunan je prema izrazu (4):

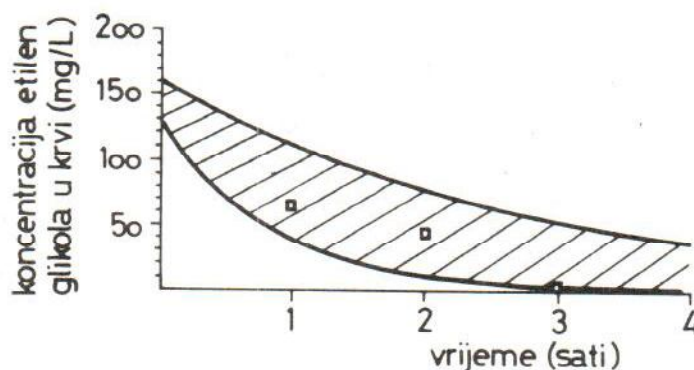
$$\frac{EG_a - EG_v}{EG_a} \times Q$$

pri čemu EG_a označava koncentraciju etilen glikola u krvi prije membrane za hemodijalizu, EG_v označava koncentraciju u krvi nakon membrane, dok Q označava protok krvi kroz dijalizator, pod uvjetom da nema ultrafiltracije na membrani. Bolesnik je prije navedenog postupka dobio 25 ml 40%-tnog alkoholnog pića *per os*, radi pokušaja vezanja alkoholne dehidrogenaze s pretpostavkom da možda još postoji slobodni etilen glikol u krvi (nalaz koncentracije etilen glikola i njegovih metabolita stigao je nekoliko dana nakon navedenih terapijskih postupaka), dok se ne započne s postupkom hemodijalize. Koncentracija etanola u krvi bolesnika prije membrane za hemodijalizu iznosila je 0,64 g/L. Kako volumen raspodjele etilen glikola približno odgovara tjelesnoj vodi, to je on kod prikazanog bolesnika iznosio približno 40 L. Na osnovi toga može se odrediti fiktivna koncentracija u vremenu T=0, uz pretpostavku da je cijela količina popijenog etilen glikola bila apsorbirana. Na osnovi podataka o



Slika 1. Simulirano područje vjerojatnog tijeka koncentracija etilen glikola između ingestije i hemodijalize u serumu bolesnika otrovanog etilen glikolom za najnižu (gornja krivulja) i najvišu (donja krivulja) pretpostavljenu unijetu količinu

prosječnom vremenu vrha koncentracija (1–4 sata) i izmjerene koncentracije etilen glikola 28 sati nakon ingestije simulirano je područje vjerojatnog tijeka koncentracija između ingestije i postupka hemodijalize. U obzir je uzeta i greška analitičke metode (maksimalni koeficijent varijacije CV=10%). Simulacija je prikazana na slici 1. Ta simulacija nije uzela u obzir inhibiciju biotransformacije etilen glikola etilnim alkoholom, jer nije poznata količina etilnog alkohola koju je bolesnik popio istog dana kada je popio etilen glikol. Iz podataka o uzetoj količini etilen glikola i izmjerenoj koncentraciji 28 sati nakon ingestije izračunano je vrijeme polueliminacije koje je iznosilo više od pet sati.



Slika 2. Izmjerene koncentracije etilen glikola u krvi (□) i simulirano područje koncentracija tijekom hemodijalize, uz ograničene konstante brzine izlučivanja (gornja i donja krivulja)

Na slici 2. prikazane su izmjerene koncentracije etilen glikola u arterijskoj i venskoj krvi tijekom hemodijalize te simulirane koncentracijske krivulje koje pokazuju područje vjerojatnog tijeka koncentracija tijekom hemodijalize. Klirens je izračunan prema naprijed navedenom izrazu, a kretao se u području između 110–150 ml/min. Ukupna izlučena količina etilen glikola između prvog i drugog sata hemodijalize iznosila je približno 1,5 g, dok je hemodijalizom tijekom četiri sata odstranjeno ukupno oko 5 g etilen glikola. Klirens izračunan iz podataka o promjenama koncentracija iznosio je u prva dva sata hemodijalize 97 ml/min, dok je prema podacima o promjenama u trećem satu hemodijalize iznosio 217 ml/min.

RASPRAVA

Akutno otrovanje etilen glikolom karakterizira razvoj teške metaboličke acidoze zbog metaboliziranja u oksalnu kiselinu i njene soli, glikolnu kiselinu a vjerojatno i

druge otrovne kiseline. U akutnom otrovanju bolesnik je tahikardan, tahipnoičan, ima poremećaj svijesti sve do stupora pa i duboke kome, nastaje oligurija – akutno zatajenje bubrega u užem smislu, može nastati hipoglikemija, pa i edem pluća. U prikazanog bolesnika postojao je navedeni poremećaj svijesti, uz dekompenziranu metaboličku acidozu popraćenu Kussmaulovim disanjem. Nismo ustanovili povišenu koncentraciju laktata u krvi, koju neki autori (5, 6) opisuju, a koja bi mogla biti dodatni sudionik u razvoju metaboličke acidoze. Nismo opazili ni arterijsku hipotenziju, koja bi također mogla biti razlogom povišenoj koncentraciji laktata. Iako se neki autori (7) zalažu za parenteralnu primjenu etanola pri otrovanju etilen glikolom zbog oko 100 puta veće sklonosti alkoholne dehidrogenaze jetre za etanol nego za etilen glikol, skloniji smo prihvatiti mišljenje autora (8) koji se zalažu za oralnu primjenu (dakako, ako je to moguće) zbog mogućnosti opterećenja organizma volumenom pri parenteralnoj primjeni u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega.

Klinička slika otrovanja etilen glikolom posljedica je metaboličke acidoze, a u manjem dijelu odlaganja kristala kalcijeva oksalata, i posljedica je toksičnog učinka metabolita etilen glikola na epitel bubrežnih tubula (9). Odlaganje kalcijeva oksalata može biti dodatni činitelj koji pogoršava bubrežnu funkciju (10), no njeno pogoršanje javlja se i pri otrovanju etilen glikolom, praćenom minimalnom renalnom oksalozom. Poremećaji svijesti u tom otrovanju (i u prikazanog bolesnika) vjerojatno nastaju zbog edema mozga i metaboličke acidoze (11, 12). Uloga eventualnog odlaganja kristala kalcijeva oksalata u nastanku komatoznog stanja nije još razjašnjena, a neurološki se simptomi opažaju i bez pridružene cerebralne oksaloze, pri otrovanju aldehidnim metabolitima etilen glikola (12). Relativno spora eliminacija etilen glikola u prikazanog bolesnika, tijekom 28 sati prije hemodijalize može se objasniti zaštitnim djelovanjem etilnog alkohola, koji je bolesnik popio u nepoznatoj količini na dan kad je popio etilen glikol. Tijekom nepoznatog broja sati nakon ingestije etilen glikol se eliminirao pretežno renalnim putem. Prema literaturnim podacima (6, 13) vrijeme polueliminacije etilen glikola može se produžiti do 17 sati ako se otrovanom da alkoholno piće. To znači da su vjerojatno apsorbirane količine etilen glikola bile znatno niže od pretpostavljenih, na osnovi podataka o popijenoj količini etilen glikola. U prilog pretpostavci o zaštiti bolesnika etilnim alkoholom govore i podaci o izmjerenim biokemijskim parametrima, a posebno podatak o plinskoj analizi i acidobaznom statusu kapilarne krvi. Očekivao bi se mnogo viši manjak baza od zabilježenog ($-16,8$ mmol/L) i značajno niži pH krvi da se metabolizam etilen glikola odvijao onako kako se to moglo očekivati kod alkoholičara s induciranom alkoholnom dehidrogenazom jetre. Tako dugo vrijeme izloženosti etilen glikolu uz relativno visoke koncentracije neposredno prije postupka hemodijalize nismo našli u literaturi kod preživjelih bolesnika i primjer je zaštitnog djelovanja etilnog alkohola.

Interesantan je tijek koncentracija u arterijskoj krvi bolesnika za vrijeme hemodijalize. Na prvi pogled nelogičan tijek koncentracija može se objasniti promjenom pH krvi tijekom hemodijalize. Normalno je očekivati da će tijekom hemodijalize biti uklonjene kratkolančane karboksilne kiseline u prvim satima hemodijalize, čime raste pH krvi. To će dovesti do preraspodjele etilen glikola iz perifernih prostora u centralni, zbog razlike u pH. U krvi će etilen glikol biti više

ioniziran nego u perifernom prostoru, pa će zbog poznate Henderson-Hasselbalchove ravnoteže, koncentracijski gradijent biti u smjeru krvi. To objašnjava porast koncentracija u krvi nakon što je došlo do porasta pH. Zbog toga se klirens povećava tijekom hemodijalize. U zadnjim mjernim točkama koncentracije u krvi su vrlo niske i nepouzdana, zbog greške analitičke metode pri tako niskim koncentracijama.

U prikazanog bolesnika zabilježeni klirens etilen glikol od 129 ± 21 ml/min (pa i do 217 ml/min) slične je ili nešto više vrijednosti nego u drugom radu (14) u kojem je opisan 51-godišnji bolesnik koji je primljen 2,5 sata nakon otrovanja sa 600 ml 93%-tne otopine etilen glikola i u kojeg je nakon šest sati provedenog postupka hemodijalize zabilježen klirens etilen glikola od 210 ml/min. Vrijeme od otrovanja do primjene hemodijalize razlikuje se u ta dva bolesnika. U navedenom je radu brzina protoka krvi u aparatu bila slična kao u nas: 227 ml/min, ali nije navedena površina dijalizatora da bi rezultati bili iole usporedivi. Naši podaci upućuju na dobru dijalizabilnost etilen glikola i njegovih metabolita u akutnom otrovanju. Simptomi otrovanja javljaju se četiri do osam sati nakon ingestije (15), jer je poluživot etilen glikola kratak: oko tri sata, nakon čega se izdašno metabolizira u odgovarajuće kiseline. U našeg je bolesnika prošlo 28 sati od ingestije do prijema u Kliniku, a u 29. satu započet je postupak izvantjelesne hemodijalize, što je rezultiralo nestankom simptoma. Očito je dakle da je hemodijaliza vrlo uspješno odstranila etilen glikol i organske kiseline. Stoga se zalažemo za primjenu hemodijalize kada je prošlo i relativno dugo vrijeme od otrovanja potencijalno smrtonosnom dozom etilen glikola. Pritom valja imati na umu da je sam etilen glikol gotovo neotrovan, ali su otrovni njegovi metaboliti.

LITERATURA

1. *Dreisbach RH*. Alcohols and glycols. U: *Dreisbach RH*, ur. Handbook of poisoning. Los Altos: Lange Medical Publications, 1983:192–4.
2. *Maher JF*. Toxic nephropathie. U: *Brenner BM, Rector FC*, ur. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1978:1374–5.
3. *McChensney EW, Goldberg L, Parekh CK, Russell JC, Min BH*. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. II. Metabolism studies in laboratory animals. Food Cosmet Toxicol 1971;9:21.
4. *Henderson LW*. Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. U: *Drukker W, Parson M, Maher JF*, ur. Replacement of renal function by dialysis, III izd. Boston: Martinus Nijhof, 1986:244–69.
5. *Brown CG, Trumbull D, Klein Schwarz W, Walker JD*. Ethylene glycol poisoning. Ann Emerg Med 1986;12:506.
6. *Gabow P, Clay K, Sullivan JB, Lepoff R*. Organic acids in ethylene glycol intoxication. Ann Intern Med 1986;105:16.
7. *Freed CR, Bobbitt WH, Williams RM, Shoemaker S, Nies AS*. Ethanol for ethylene glycol poisoning. N Engl J Med 1981;304:976.
8. *Peterson CD, Collins AJ, Keane WF*. Ethylene glycol poisoning. N Engl J Med 1981;304:977.
9. *Scully RE, Galdabini JJ, McNeely BU*. Ethylene glycol poisoning. N Engl J Med 1979;301:651.
10. *Clay KL, Murphy RC*. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. Toxicol Appl Pharmacol 1977;39:39.

11. *Lyon ES, Borden TA, Vermeulen CW.* Experimental oxalate lithiasis produced with ethylene glycol. *Invest Urol* 1966;4:143.
12. *Bove KE.* Ethylene glycol toxicity. *Am J Clin Pathol* 1966;45:46.
13. *Turk J, Morrell L.* Ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med* 1986;146:1601.
14. *Peterson CD, Collins AJ, Himes JM Bullock ML, Keane WF.* Ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1981;304:21.
15. *Stokes JB, Aureon F.* Prevention of organ damage in massive ethylene glycol ingestion. *J Am Med Assoc* 1980;243:2065.

Summary

POISONING WITH ETHYLENE GLYCOL TREATED BY HAEMODIALYSIS

The paper deals with the course of illness in a patient aged 56 years who had ingested accidentally an unknown amount of alcoholic drink followed by 150 ml of 95 percent solution of ethylene glycol. The patient was admitted to the intensive care unit 28 hours after the accident. The serum ethylene glycol concentration reached 14 mg/100 ml. The slow elimination of ethylene glycol during 28 hours before haemodialysis could be explained by the protective effect of ethanol which the patient had consumed before ethylene glycol. The method of extracorporeal haemodialysis was applied for four hours; the membrane surface was 1.3 m² and blood velocity 200 ml/min. The rate of clearance of ethylene glycol and its metabolites was 110–150 ml/min. The total amount of ethylene glycol eliminated during four hours of haemodialysis came to about 5 g. Four hours from the beginning of the treatment the serum ethylene glycol concentration was not measurable. As the patient developed signs of acute renal failure the haemodialysis method was applied two more times. The patient was dismissed from hospital in good clinical condition, with normal diuresis and repaired renal function on the 13th day from admission.

Department of Internal Medicine¹ and Centre for Clinical-Laboratory Diagnostics², Rebro Clinical Hospital Centre, Zagreb