

*Aktuelne teme/  
Current topics*

AKUTNA TROVANJA ETILEN  
GLIKOLOM

**Correspondence to:**

Doc. Dr sc. pharm. **Snežana Đorđević**,  
Docent na Medicinskoj hemiji  
Medicinskog fakulteta VMA,  
Univerziteta odbrane  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 13  
11000 Beograd  
Tel. 011/36-09-481  
Mob.tel. 060-336-70-38  
E-mail: ivezicnela@yahoo.com

ACUTE POISONINGS BY ETHYLENE  
GLICOL

Dragana Popović, Snežana Đorđević, Dragana Đorđević,  
Gordana Vuković Ercegović, Vesna Kilibarda

Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Sažetak*

*Ključne reči*

etilen glikol, trovanja, analitičke metode,  
glikolna kiselina

*Key words*

ethylene glycol, poisonings, analytical  
methods, glycolic acid

Trovanje etilen glikolom je relativno retko ali zahteva hitnu medicinsku pomoć. Predstavlja izazov kako za lekare na klinikama za toksikologiju tako i za analitičare u kliničkim laboratorijama. Efikasna terapija postoji, ali ako se ne primeni na vreme može dovesti do ozbiljnih oštećenja, pa i do smrti. Kako dijagnoza trovanja etilen glikolom nije uvek jednostavna, određivanje etilen glikola, i idealno glikolne kiseline, u serumu je neophodno. Cilj ovog rada je da prikaže značaj analitičkih metoda za određivanje analita bitnih za dijagnozu i prognozu trovanja etilen glikolom, kao i da predstavi ulogu metabolita etilen glikola (glikolne i oksalne kiseline), u ispoljavanju toksičnih efekata.

*UVOD*

Etilen glikol (EG) je široko dostupan alkohol. To je organski rastvarač koji se široko primenjuje kao tečnost protiv zamrzavanja u hladnjacima automobila (antifriz), kao tečnost za hidrauličko kočenje, u tečnostima za odleđivanje vetrobanskog stakla, u „de-icing“ sredstvima za prostirke i čišćenje materijala, u industrijskim rastvaračima, mastilima.

Upotreba organskih rastvarača je veoma široka. Najčešće su to smeše različitih organskih jedinjenja. Njihovi toksični efekti mogu biti različiti kako zbog promena u sastavu rastvarača i nepredvidivih međusobnih interakcija, tako i zbog toga što organski rastvarači mogu da potenciraju toksične efekte drugih otrova.

EG je bezbojna, higroskopna, sirupasta tečnost, bez mirisa i slatunjavog ukusa. Imajući u vidu laku dostupnost i organoleptičke osobine, etilen glikol je najčešće uzročnik slučajnih, namernih i samoubilačkih trovanja. Intoksikacija kod dece je česta zbog slatunjavog ukusa EG, a javlja se i kod alkoholičara koji EG koriste kao alternativu za etanol.

Američko udruženje Centara za kontrolu trovanja, registrovalo je 5562 slučajeva intoksikacije etilen glikolom u 2004. godini.

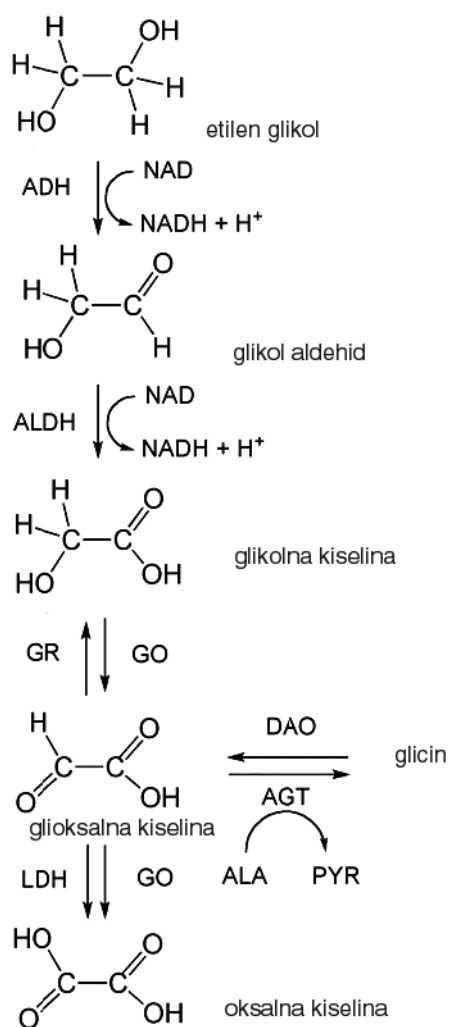
U periodu od decembra 2011. godine do maja 2013. godine u Centru za kontrolu trovanja, VMA registrovano je 7 slučajeva trovanja etilen glikolom. U svim slučajevima došlo je do slučajnog trovanja etilen glikolom, a svi otrovani imali su tešku kliničku sliku.

*Toksikokinetika*

Najvažniji put ekspozicije je ingestija, kada je EG slučajno progutan ili je uzet namerno u pokušajima samoubistva. Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta je vrlo brza i praktično kompletna. EG se distribuira u ukupnu telesnu tečnost sa volumenom distribucije od 0,54 do 0,8 L/kg. Ne vezuje se za proteine plazme.

Kao što je prikazano na slici 1, metabolizam EG se odvija uz pomoć hepaticne NAD<sup>+</sup>-zavisne alkohol dehidrogenaze (ADH) do glikoaldehida i dalje do glikolne kiseline (GA). GA se oksiduje do glioksalne kiseline uz pomoć GA oksidaze i laktat dehidrogenaze. Glioksalna kiselina se može konvertovati do formijata i ugljen dioksida ili se oksiduje do oksalne kiseline (OA). Oksalna kiselina se kompleksira sa kalcijumom i nastali kristali kalcijum oksalata se deponuju u različitim tkivima, naročito u bubrezima. Neki oksalati mogu biti ekskretovani u urin zajedno sa nepromenjenim etilen glikolom. Ograničavajući korak u brzini metabolizma je konverzija GA u glioksalnu kiselinu, što kao rezultat daje akumulaciju GA u krvi, tako da je to metabolit odgovoran za anjonski zjap i metaboličku acidozu. Povišeni nivo glikolne kiseline je u korelaciji sa povišenim anjonskim zjapom ili smanjenim nivom serumskih bikarbonata. Ovi metaboliti etilen glikola se eliminišu putem bubrega. Fomepizol, etanol i hemodijaliza u terapiji, kao i smanjena bubrežna funkcija, utiču na brzinu eliminacije.

Poluvreme eliminacije EG kod ljudi je 3-8,6 sati.



Slika 1. Metabolizam etilen glikola.

### Toksikodinamika

Sam etilen glikol je relativno netoksičan. Ozbiljni toksični efekti su rezultat delovanja njegovih metabolita. Organi na koje oni deluju uključuju CNS, bubrege, pluća, srce, jetru, mišiće i retinu. Kod odrasle osobe, minimalna akutna letalna doza iznosi oko 100 mL EG. Otrovana osoba može preživeti i veće doze ako se trovanje tretira na vreme i pravilno.

Toksičnost se obično razvija između 4 i 12 sati nakon unošenja EG. Toksični efekti se ispoljavaju pri koncentracijama etilen glikola u plazmi većim od 500 mg/L.

U zavisnosti od unete doze i stepena nastajanja toksičnih metabolita, klinička slika može biti od asimptomatske do kome sa ozbiljnom metaboličkom acidozom i početnom bubrežnom insuficijencijom. Hemodinamska stabilnost je tipična do preterminalne faze.

Akutno trovanje podrazumeva 3 kliničke faze nakon asimptomatskog perioda, tokom koga se EG metaboliše:

- period opijenosti-depresorni efekat na CNS, čije trajanje i stepen zavisi od unete doze

- metabolička acidoza i kardiopulmonarna faza – javlja se 12-24 h nakon izlaganja. Karakteriše je mučnina, povraćanje, hipertenzija i tahikardija, hiperventilacija, cianoza, kardiogeni i nekardiogeni plućni edem, hipokalcemija. Može da progresira u srčanu insuficijenciju i plućni edem.

- faza bubrežne toksičnosti- javlja se maksimalno 24-72 h nakon ingestije.

Hipokalcemija je rezultat kompleksiranja  $\text{Ca}^{2+}$  oksalnom kiselinom, pri čemu dolazi do formiranja kristala monohidrat kalcijum oksalata (COM), koji se deponuju u različitim tkivima. Deponovanje ovih kristala u bubrežnim tubulama dovodi do oštećenja organa i potencijalno do akutne renalne insuficijencije. COM kristali se mogu deponovati i u zidovima krvnih sudova CNS-a, i tako izazivati zapaljenje, edem i ponekad neuropatiju.

### Lečenje

Zbrinjavanje otrovanih pacijenata se sastoji od intenzivne nege i tri specifične terapije:

1. antidotska terapija inhibitorima alkoholne dehidrogenaze
2. kofaktor terapija (davanje tiamina, piridoksina i magnezijum suplemenata)
3. ekstrakorporalno uklanjanje kada je indikovano (for-sirana eliminacija)

Rana dijagnoza i intenzivan tretman su neophodni da spreče dugotrajno onesposobljavanje ili smrt otrovanog. Nazogastrična lavaža može biti efikasna kod pacijenata koji su namerno uneli velike doze EG, čak i posle nekoliko časova nakon ingestije, dok je praktično nekorisna kod pacijenata koji su slučajno uneli male količine, zbog brze resorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

Intravenozno davanje rastvora natrijum-bikarbonata je neophodno kod acidoze koja ugrožava život.

Konvulzije koje su rezultat toksičnosti na CNS tretiraju se benzodiazepinima i fenobarbitonom. Kalcijum se daje intravenozno u slučaju simptomske hipokalcemije.

### Antidotska terapija

Etanol se dugo koristi kao efektivan kompetativni supstrat za alkohol dehidrogenazu (ADH) da spreči metabolizam etilen glikola do njegovih toksičnih metabolita, što dopušta eliminaciju relativno netoksičnog EG bubrežnom ekskrecijom. Afinitet ADH za etanol je oko 65 puta veći nego za EG i serumska koncentracija etanola od 21,7 mmol/L-32,6 mmol/L je generalno adekvatna za kompetativnu inhibiciju metabolizma EG.

Mada relativno povoljna i efektivna, terapija etanolom ima neke nedostatke. Etanol dovodi do depresije CNS-a i ima kompleksnu farmakokinetiku koja zahteva često doziranje, često praćenje koncentracije etanola u serumu kao i blisko posmatranje pacijenata na intenzivnoj nezi.

Fomepizol (4-metilpirazonol) je moćan kompetativan inhibitor ADH koji ne dovodi do depresije CNS-a i hipoglikemije, ima predvidljivu farmakokinetiku, ne zahteva praćenje nivoa u krvi i ima dugo delovanje i interval doziranja na 12h. Fomepizol je dosta skuplji od etanola. Međutim, uzimajući u obzir visoku cenu intenzivne nege koja je praćena davanjem etanola i zahvaljujući svojim prednostima, fomepizol je antidot izbora kod trovanja etilen glikolom.

Hemodijaliza povećava klirens etilen glikola i glikolne kiseline, tako da je korisna kod trovanja etilen glikolom. Koncentracija etilen glikola veća od 8,1 mmol/L je takođe odlučujući kriterijum za hemodijalizu.

### Metode za određivanje etilen glikola

Tačno dijagnostikovanje trovanja etilen glikolom može biti teško zbog broja mogućih uzroka koji su uključeni u diferencijalnoj dijagnozi metaboličke acidoze. Blagovremeno i tačno određivanje koncentracije etilen glikola ili idealno glikolne kiseline je od presudnog značaja da se utvrdi tačna dijagnoza.

Kolorimetrijski i enzimski testovi nisu u širokoj upotrebi zbog toga što nisu dovoljno specifični i što su tek od nedavno komercijalni kompleti postali dostupni.

Hromatografske metode su najpreciznije ali komplikovane za uvođenje kod većine kliničkih laboratorija zbog specijalnih instrumenata i potrebnih veština analitičara.

Međutim, nisu sve hromatografske metode prihvatljive. Greške u određivanju etilen glikola bilo kojom metodom mogu dovesti do nepotrebne invazivne terapije ili do odlaganja vremenski osetljive odgovarajuće terapije.

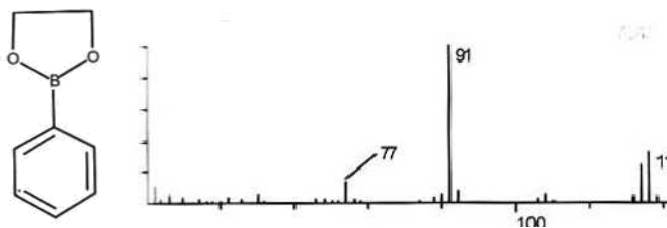
### Gasna hromatografija

Analiza etilen glikola gasnom hromatografijom (GC) je komplikovana zbog njegove visoke polarnosti i visoke tačke ključanja (197,4°C). Ove karakteristike isključuju analitičke metode kao što su „headspace“ gasna hromatografija koja se obično koristi za merenja isparljivih alkohola i acetona. Visoka polarnost etilen glikola otežava njegovu ekstrakciju iz vodenog rastvora. Zbog toga se vrši direktno injektovanje razblaženog uzorka. Direktno GC metode za određivanje etilen glikola imaju niži limit detekcije (0,48-0,97 mmol/L) u poređenju sa metodama koje analiziraju derivate etilen glikola ( $\leq 0,16$  mmol/L). Detekcija niskih koncentracija EG je važna kod kasno dijagnostikovanih trovanja.

Da bi se unapredile hromatografske karakteristike etilen glikola obično se vrši njegova hemijska konverzija do manje polarnog i više isparljivog jedinjenja, tj radi se derivatizacija. Pre ovih reakcija, EG se odvaja od serumskih proteina denaturacijom sa rastvaračima koji se mešaju sa vodom kao što su aceton ili acetonitril.

Derivatizacija etilen glikola se vrši pomoću različitih derivatizacionih reagenasa, kao što su 2,2-dimetoksi-propan/dimetilformamid, BSTFA, 4-karbetoksiheksafluorobutiril hlorid, butil- ili fenil-boronična kiselina, 1,2-diaminobenzon, O-p-nitrobenzilN,N'-diizopropilurea. Najčešće se koristi fenil-boronična kiselina pripremljena u 2,2-dimetoksi-propanu, pri čemu se dobija etilen glikol fenilboronat, koji se određuje metodom gasne hromatografije sa masenom spektrometrijom (GC-MS).

Primenom GC-MS povećava se osetljivost i pouzdanost metode, s obzirom na to da MS daje nedvosmisleno potvrdu identiteta analiziranog jedinjenja.



Slika 2. Hemijska struktura i maseni spektar etilen glikol fenilboronata

Pošto je GC-MS metoda veoma osetljiva i pouzdana, ona je ujedno i metoda izbora kako za dijagnostikovanje trovanja, tako i za praćenje njegove eliminacije, što u mnogome pomaže u racionalizaciji primenjene antidotske terapije.

### Zaključak

Trovanje etilen glikolom je relativno retko, ali sa veoma teškom kliničkom slikom. Zahteva određivanje koncentracije etilen glikola ili glikolne kiseline u serumu i brzu i adekvatnu terapiju. Klinike za toksikologiju i kliničke laboratorije upoznate su sa izazovom u efektivnom tretmanu trovanja etilen glikolom. Toksikološko-hemijske laboratorije bi trebalo da imaju metode za određivanje etilen glikola, koje će omogućiti brzo dobijanje pouzdanih rezultata, što bi omogućilo tačno utvrđivanje dijagnoze i brzu i adekvatno lečenje otrovanih bolesnika.

### Abstract

Ethylene glycol poisoning is relatively rare, but they inquire emergency medical help. It is challenge for medical doctors and analyst as well. Consequently, it presents challenges both for clinicians and clinical laboratories. There is effective therapy, but if it is not applied in time can lead to severe damage, and even death. Since, the diagnosis of ethylene glycol poisoning is not always simple, determination of serum ethylene glycol, and glycolic acid in serum is necessary. The aim of this work is to show importance of analytical methods for determination of analytes that are relevant for diagnosis and prognosis of ethylene glycol poisoning, as well as to present role of ethylene glycol metabolites (glycolic and oxalic acid) in toxic effects.

**REFERENCES**

1. Porter W.H. Ethylene glycol poisoning: Quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. *Clinica Chimica Acta* 2012;413 :365-377
2. Velez L.I, Gracia R, Neerman M.F. Ethylene Glycol Poisoning: Current Diagnostic and Management Issues. *J Emerg Nurs* 2007;33:342-5
3. Leth P.M, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Science International* 2005;155:179-184
4. Brent J. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216-23
5. Patočka J, Hon Z. Ethylene glycol, hazardous substance in the household. *Acta Medica* 2010;53:(1):19-23
6. Eder A.F, McGrath C.M, Dowdy Y.G, Tomaszewski J.E, Rosenberg F.M, Wilson R.B, Wolf B.A, Shaw L.M. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clinical Chemistry* 1998;44:(1):168-177
7. Jokanović M., *Toksikologija*, Elit-Medica, Beograd 2001.
8. Ford M, Delaney K, Ling L, Erickson T, *Clinical toxicology*, Saunders Press 2000
9. Klaassen C, Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons, 8<sup>th</sup> Ed, 2001, McGraw-Hill
10. Clarke's Analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, 3rd edition, Pharmaceutical Press, London 2004.