

# Peran Fomepizole dalam Penanganan Intoksikasi Etilen Glikol dan Dietilen Glikol

Lewi Tigor Simorangkir\*, Suharjono

Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: tigorsimorangkir@gmail.com

## ABSTRAK

Etilen glikol dan Dietilen glikol merupakan alkohol yang bersifat toksik yang dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Pada tahun 1997 FDA menyetujui penggunaan fomepizole (*4-methylpyrazole*) sebagai tatalaksana intoksikasi etilen glikol yang dapat di kombinasi dengan terapi hemodialisa. Fomepizole adalah inhibitor kompetitif *alcohol dehydrogenase* sama seperti etanol sehingga dapat menghambat pembentukan metabolit toksik dari etilen glikol dan dietilen glikol. Fomepizole memiliki afinitas 8.000 kali lebih besar terhadap *alcohol dehydrogenase* dibandingkan etanol serta farmakokinetik fomepizole dapat di prediksi serta efek samping lebih ringan. Pedoman saat ini dari beberapa literatur menyarankan terapi hemodialisa pada intoksikasi etilen glikol jika konsentrasi serum etilen glikol dalam darah > 50 mg/dL, asidosis berat, gagal ginjal, dan kadar asam glikolat > 10 mmol/L. Sedangkan fomepizole dapat indikasikan jika konsentrasi plasma Etilen Glikol > 20 mg/dL, riwayat penggunaan penggunaan etilen glikol dan dietilen glikol dengan osmolal GAP > 10 mOsm/L atau kecurigaan penggunaan etilen glikol dan dietilen glikol dengan PH arteri < 7,3, CO<sub>2</sub> < 20 mmol/L dan osmolar GAP > 10 mOsm/L.

Kata Kunci: Etilen Glikol, Dietilen Glikol, Fomepizole

## ABSTRACT

*Ethylene glycol and Diethylene glycol are toxic alcohols which can increase mortality and morbidity. In 1997 the FDA approved the use of fomepizole (4-methylpyrazole) as a treatment for ethylene glycol intoxication which can be combined with hemodialysis therapy. Fomepizole is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase just like ethanol so it can inhibit the formation of toxic metabolites from ethylene glycol and diethylene glycol. Fomepizole has an affinity 8,000 times greater for alcohol dehydrogenase than ethanol and the pharmacokinetics of fomepizole can be predicted and side effects are fewer. Current guidelines from several literatures recommend hemodialysis therapy for ethylene glycol intoxication if serum ethylene glycol concentrations are > 50 mg/dL, severe acidosis, renal failure, and glycolic acid levels > 10 mmol/L. Fomepizole may be indicated if the plasma concentration of ethylene glycol > 20 mg/dL, history of using ethylene glycol and diethylene glycol with an osmolal GAP > 10 mOsm/L or suspicion of using ethylene glycol and diethylene glycol with arterial PH < 7.3, CO<sub>2</sub> < 20 mmol/L and osmolar GAP > 10 mOsm/L.*

Keywords: *Ethylene glycol, Diethylene glycol, Fomepizole*

Submitted: March 27<sup>th</sup> 2023 | Accepted: May 29<sup>st</sup> 2023 | Published: June 30<sup>st</sup> 2023

## Pendahuluan

Etilen Glikol (EG) (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) banyak digunakan dalam industri. Zat ini sering dijumpai dalam radiator mobil sebagai *antifreeze* karena mampu menurunkan titik beku jika dicampur dengan air [1]. EG juga digunakan dalam produk deterjen, pembersih dan pemoles [2]. EG tidak berwarna, tidak berbau dan relatif manis. EG di absorpsi cepat dalam saluran cerna, puncak konsentrasi plasma dicapai dalam 1-4 jam Penyerapan EG melalui kulit dan saluran pernafasan (paru-paru) sangat terbatas

[3]. Volume distribusi sekitar 0.54-0.8 L/kg [4].

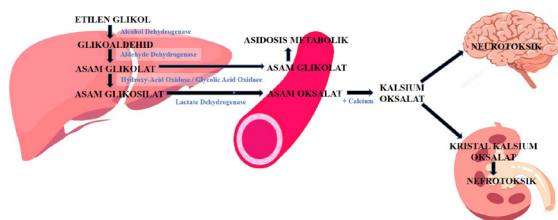
Dietilen Glikol (DEG) (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>) dapat bercampur dengan air, alkohol, eter dan EG [23]. Sama halnya dengan EG, DEG sering juga digunakan sebagai *antifreeze*, minyak rem, kosmetik, pelumas, bahan bakar untuk memasak dan pemanas [24] DEG di absorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Uji preklinis pada tikus menunjukkan DEG dapat diabsorpsi sepenuhnya dengan konsentrasi puncak di capai dalam 25-120 menit, namun absorpsi DEG melalui kulit sangat rendah. DEG di distribusikan secara luas dengan perkiraan volume distribusi

1 L/kg berat badan. Metabolisme DEG terjadi terutama di hati dan mengalami eliminasi yang dominan melalui ginjal [25,26].

Toksistas EG dan DEG dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan jika tidak segera di atasi. Toksistas umumnya terjadi akibat dikonsumsi tidak sengaja karena rasanya manis. Terapi utama untuk mengatasi toksistas EG dan DEG adalah etanol, hemodialisa dan fomepizole [5].

### Mekanisme Toksistas

EG mengalami metabolisme di hati melalui beberapa langkah :1). Enzim *alcohol dehydrogenase* akan mengubah sebagian besar etilen glikol menjadi glikoaldehid. 2). Selanjutnya, glikoaldehid akan di metabolisme menjadi asam glikolat oleh enzim *Aldehyde Dehydrogenase* 3). Asam glikolat akan mengalami oksidasi menjadi asam gliksilat oleh enzim *hydroxyl-acid oxidase/Glicolid Acid Oxidase*. 4). Enzim *lactate dehydrogenase* akan mengubah asam gliksilat menjadi asam oksalat [3,6]. Asam oksalat dapat berikatan dengan ion kalsium menjadi kalsium oksalat, kalsium oksalat dapat dieliminasi melalui ginjal, namun ketika kadar kalsium oksalat melebihi batas ambang ginjal dan mengendap di ginjal maka akan terjadi presipitasi sehingga terbentuk Kristal kalsium oksalat. Kristal kalsium oksalat inilah yang bertanggung jawab akan kejadian gagal ginjal akut. 7 EG yang tidak mengalami metabolisme akan di eliminasi langsung melalui ginjal [3]. EG umumnya tidak toksik, namun hasil metabolitnya seperti asam glikolat dan asam oksalat dapat menyebabkan toksistas.



**Gambar 1.** Mekanisme Toksistas Etilen Glikol

Toksistas EG telah di klasifikasikan menjadi 3 fase yaitu fase neurologi, kardiopulmonari dan ginjal. 1). Fase neurologi dapat muncul dalam 1-8 jam pertama, dimana gejala yang dialami dapat berupa perubahan status mental, ataksia dan disartria. 2). Fase kardiopulmonari dapat muncul sekitar 12-24 jam, gejala dapat berupa takikardi, gagal jantung kongesif, hipertensi, hipoksia dan sindrom gangguan pernafasan akut. 3). Fase ginjal terjadi dalam 24-72 jam, gejala dapat berupa sakit pinggang, gagal ginjal akut, kristaluria kalsium oksalat dan oliguria [7-9]. Meskipun fase-fase tersebut telah di deskripsikan secara teoritis dalam toksistas EG, namun seringkali tidak konsisten atau tidak dapat di prediksi. Satu fase mungkin akan mendominasi sementara fase lain mungkin tidak ada. Hal ini dikarenakan tingkat keparahan setiap fase tergantung dari jumlah EG yang di konsumsi dan waktu intervensi medis [10].

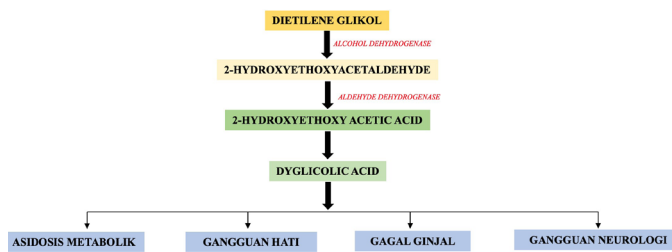
**Table 1.** klasifikasi Toksistas EG

Fase	Waktu	Manifestasi Klinis
Neurologi	1-8 jam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perubahan status mental</li> <li>Ataksia</li> <li>Disartria</li> </ul>
Kardiopulmonari	12-24 jam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensi</li> <li>Gagal jantung kongesif</li> <li>Takikardia</li> <li>Sindrom gangguan pernafasan akut</li> <li>Edema paru</li> </ul>
Ginjal	24-72 jam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sakit pinggang</li> <li>Kristaluria kalsium oksalat</li> <li>Oliguria</li> <li>Gagal ginjal akut</li> </ul>

Mekanisme pasti yang mendasari toksistas DEG sepenuhnya belum diketahui. DEG terdiri dari 2 molekul EG yang dihubungkan oleh ikatan eter yang stabil. DEG diperkirakan mengalami metabolisme pemecahan endogen ikatan eter sehingga membentuk EG. EG inilah yang kemungkinan bertanggung jawab atas efek samping yang dapat terjadi. Beberapa uji preklinis pada hewan menunjukkan terdapat kandungan kristal oksalat dalam urin hewan yang diberikan DEG dimana kristal oksalat ini dapat terbentuk akibat metabolisme EG [27,28]. Namun, uji preklinis lain pada kelinci dan anjing tidak menunjukkan kadar kristal oksalat dalam urin. Selain itu pasien yang mengalami toksistas DEG tidak menunjukkan adanya kadar kristal oksalat dalam urin. Hal ini mendukung bahwa pemecahan DEG menjadi EG tidak terjadi kemungkinan besar karena ikatan eter yang stabil secara metabolik [29-33].

Metabolisme DEG terutama di hati. Uji preklinis pada tikus menunjukkan 50-70% DEG akan teroksidasi oleh enzim *alcohol dehydrogenase* menjadi 2-hydroxyethoxyacetaldehyde yang kemudian teroksidasi oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* menjadi 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) yang ekskresinya Sebagian besar melalui ginjal. HEAA bertanggung jawab atas kejadian asidosis metabolik dan disfungsi organ yang terjadi akibat toksistas DEG. Dugaan mekanisme toksistas seluler mencakup destabilisasi membran melalui efek ke fosfolipid dan saluran ion dan akumulasi metabolit intraseluler yang bersifat osmotik aktif sehingga menyebabkan pergeseran cairan transeluler. Peningkatan konsentrasi HEAA berkontribusi pada kejadian asidosis metabolik [34-36]. HEAA juga dapat menyebabkan gangguan hati dan neurologis [34].

Hasil metabolisme DEG yang berhubungan dengan gagal ginjal adalah diglycolic acid (DGA) yang terbentuk dari HEAA. DGA mengalami filtrasi glomerulus dan di bawa menuju sel tubulus proksimal oleh *sodium dicarboxylate transporters-1*. Pada tubulus proksimal DGA menghambat enzim siklus asam sitrat dan *succinate dehydrogenase* yang menyebabkan kematian sel karena dapat menghambat produksi *adenosine triphosphate* [37].



**Gambar 2.** Mekanisme Toksisitas Dietilen Glikol

Pengukuran konsentrasi serum DEG merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk mendiagnosa keracunan. Pengukuran ini biasanya menggunakan kromatografi gas namun biaya relatif mahal dan tidak tersedia di Sebagian besar rumah sakit. Dugaan keracunan DEG lebih sering dibuat berdasarkan Riwayat pasien dan presentasi klinis. Cara diagnosa yang mungkin dapat membantu adalah penentuan osmolar gap, yaitu selisih antara osmolaritas serum yang diukur dan osmolaritas serum yang dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$2 \times \text{sodium (mmol/L)} + \text{glucose (mmol/L)} + \text{BUN} \\ \text{BUN (mmol/L)} + \text{Ethanol (mmol/L)} [34].$$

Osmolar gap biasanya kurang dari 10 mOsm/L. peningkatan osmolar lebih dari 20 mOsm/L menunjukkan adanya senyawa dengan berat molekul rendah seperti alkohol dan glikol. Pemeriksaan biokimia darah juga dapat membantu diagnosa toksisitas DEG dimana hasil pemeriksaan dapat menunjukkan asidosis metabolik anion gap. Anion gap menunjukkan perbedaan konsentrasi antara kation (natrium) dan anion (klorida + bikarbonat). Anion gap akan meningkat akibat akumulasi metabolit DEG karena merupakan anion asam organik sehingga akan menurunkan konsentrasi bikarbonat. Asidosis metabolik dapat muncul dalam 24 jam pertama setelah konsumsi DEG [34].

Diagnosa toksisitas DEG harus dipertimbangkan apabila ada riwayat atau kecurigaan menelan DEG dengan ditambah pemeriksaan parameter seperti PH arteri ( $< 7,3$ ), serum bikarbonat ( $< 20 \text{ mmol/L}$ ) atau osmolal GAP ( $>10 \text{ mOsm/L}$ ). kriteria ini hanya di validasi untuk keracunan EG dan bukan untuk keracunan DEG, namun dikarekan tidak ada pedoman yang telah divalidasi maka kriteria ini di adaptasi sebagai kriteria toksisitas DEG [34].

**Tatalaksana Toksisitas Etilen Glikol**

**Hemodialisa**

Hemodialisa merupakan terapi yang dapat dilakukan untuk mengatasi toksisitas EG dan DEG seperti asidosis metabolik dan gagal ginjal akut. Hemodialisa diketahui mampu mengeliminasi asam glikolat yang merupakan metabolit toksik dari EG. Asam glikolat adalah penyebab terjadinya asidosis metabolik [9]. Hemodialisa direkomendasikan jika konsentrasi serum EG dalam darah  $>50 \text{ mg/dL}$ , asidosis berat, gagal ginjal, dan kadar asam glikolat  $>10 \text{ mmol/L}$  [3]. Hemodialisa dilakukan dengan cairan diasilat bikarbonat smpat kadar toksik alkohol  $< 20 \text{ mg/dL}$ , hal ini dikarekn konsentrasi toksik alkohol  $>20 \text{ g/dL}$  berpotensi dalam menyebabkan toksisitas [11].

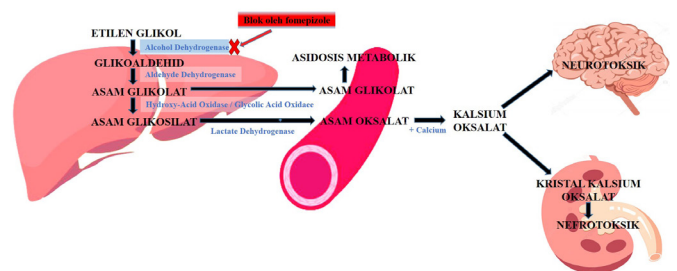
**Etanol**

Karena *Alcohol dehydrogenase* mengubah EG dan DEG menjadi metabolit toksiknya, sehingga terapi dalam pengobatan

toksisitas EG dan DEG harus menargetkan penghambatan pada enzim *alcohol dehydrogenase*. *Alcohol dehydrogenase* memilki afinitas yang lebih tinggi terhadap etanol daripada EG dan DEG dengan demikian etanol secara kompetitif menghambat metabolisme EG dan DEG menjadi metabolit toksiknya [12]. Walaupun etanol dinyatakan efektif dalam menghambat pembetulan metabolit toksik, namun *Food Drug Administration* (FDA) tidak menyetujui penggunaan etanol dalam mengatasi keracunan EG dan DEG hal ini dikarenakan etanol dapat menimbulkan toksisitas. Pada konsentrasi terapeutik, etanol dapat memabukkan, hipoglikemia dan depresi berat. Penggunaan etanol juga memiliki kinetika yang bervariasi antara setiap individu dari waktu ke waktu sehingga dosis etanol tidak dapat di prediksi dan perlu mengambil sampel darah untuk mengetahui konsentrasi etanol dan melakukan pemeriksaan glukosa darah berulang setiap melakukan perubahan atau pemberian dosis etanol [13]. metabolik dan gagal ginjal akut.

**Fomepizole**

Pada tahun 1986, *fomepizole* (4-methylprazole) telah di perkenalkan dan terbukti aman serta efektif dalam menghambat *alcohol dehydrogenase*. *Fomepizole* telah disetujui oleh FDA pada tahun 1997 untuk pasien usia lebih dari 12 tahun yang di curigai atau telah dikonfirmasi mengalami toksisitas EG. Pada tahun 2000, FDA juga menyetujui penggunaan *fomepizole* untuk mengatasi keracunan metanol. *Fomepizole* merupakan inhibitor kompetitif *alcohol dehydrogenase* yang kuat, sehingga mampu mencegah pembentukan metabolit toksik dari etilen glikol. *Fomepizole* merupakan lini pertama dalam pengobatan toksisitas EG penggunaannya sering diberikan bersamaan dengan kofaktor seperti tiamin dan piridoksin untuk membantu perubahan metabolit toksik EG menjadi metabolit non toksik [14]. Studi in vitro telah menunjukkan bahwa *fomepizole* memiliki afinitas terhadap *alcohol dehydrogenase* 8000 kali lebih besar dibandingkan etanol [15].



**Gambar 3.** Mekanisme Kerja Fomepizole

*Fomepizole* menghambat asidosis dan kerusakan organ termasuk hati dan ginjal yang disebabkan oleh DEG. Ada beberapa laporan keberhasilan *fomepizole* dalam tatalaksana toksisitas DEG pada manusia, namun FDA belum menyetujui penggunaan *fomepizole* dalam tatalaksana toksisitas DEG [38,39].

Indikasi pemberian *Fomepizole* meliputi: Konsentrasi plasma EG  $>20 \text{ mg/dL}$ , riwayat penggunaan penggunaan EG dengan osmolal GAP  $>10 \text{ mOsm/L}$  atau kecurigaan penggunaan EG dengan PH arteri  $< 7,3$ ,  $\text{CO}_2 < 20 \text{ mmol/L}$ , osmolar GAP  $> 10 \text{ mOsm/L}$  dan kristaluria oksalat [7]. Pemberian *fomepizole* dapat dilakukan sampai konsentrasi plasma EG  $< 20 \text{ mg/dL}$  dan pasien tidak mengalami gejala dan tanda toksisitas serta PH arteri kembali normal [14]. *Fomepizole* diberikan melalui rute intravena, konsentrasi plasma yang diperlukan



untuk menghambat *alcohol dehydrogenase* adalah sekitar 0,8 mcg/L [16,17]. Sebuah uji klinis telah menunjukkan bahwa konsentrasi plasma tersebut tercapai selama terapi dengan dosis yang telah direkomendasikan [7]. *Fomepizole* diketahui dapat bersifat autoinduksi, oleh karena itu pedoman saat ini merekomendasikan untuk peningkatan dosis *fomepizole* dapat dilakukan setelah 48 jam perawatan [18]. Untuk pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis.

**Tabel 2.** Rekomendasi dosis *fomepizole* [18,34].

Rekomendasi Dosis Fomepizole Untuk Terapi Toksisitas EG dan DEG	
Pasien yang melakukan hemodialisa	Pasien yang tidak melakukan hemodialisa
Selama pasien melakukan hemodialisa, dosis diberikan 10 mg/kgBB setiap 4 jam dikarenakan <i>fomepizole</i> akan tereliminasi selama hemodialisa	Dosis muatan : 15 mg/kgBB Diikuti dengan 10 mg/kgBB setiap 12 jam untuk 4 kali pemberian atau selama 48 jam, kemudian ditingkatkan menjadi 15mg/kgBB sampai kadar EG < 20 mg/dL atau sampai pasien asimtomatik dan PH arteri kembali normal

\**Fomepizole* dapat dilarutkan dengan Nacl 0,9% atau *Dextrose* 5% sebanyak 100 ml, pemberian selama 30 menit.

### Uji Klinis

Sebuah studi multisenter prospektif melakukan validasi terkait penggunaan *fomepizole* dalam pengobatan toksisitas EG pada 23 pasien. Semua pasien mendapatkan terapi *fomepizole* dengan dosis muatan 15 mg/kgBB diikuti dengan 10mg/kgBB setiap 12 jam selama 48 jam. Setelah itu dosis di tingkatkan menjadi 15mg/kgBB setiap 12 jam untuk menyesuaikan peningkatan metabolisme *fomepizole*. Pasien diberikan *fomepizole* hingga konsentrasi plasma EG <20mg/dL. Dari 23 pasien hanya 19 pasien yang ditemukan memiliki kadar EG >20mg/dL sehingga hanya 19 pasien yang masuk dalam kriteria studi ini. Dari 19 pasien terdapat sebanyak 9 pasien (47%) memiliki konsentrasi serum kreatinin yang tinggi. Selama pengobatan 6 dari 9 pasien (67%) mengalami perubahan pada serum kreatinin ke rentan normal. Kemudian sebanyak 15 pasien (79%) mengalami asidosis metabolik. 17 dari 19 pasien menjalani terapi hemodialisa. 1 pasien meninggal dunia dengan kondisi asidosis berat sedangkan 18 pasien mengalami penyembuhan [19].

### Farmakokinetika Fomepizole

Setelah pemberian infus intravena *fomepizole* terdistribusikan secara cepat menuju cairan tubuh secara keseluruhan dengan volume distribusi antara 0,6 L/KgBB – 1,02 L/kgBB. Percobaan pada manusia yang diberikan *fomepizole* dengan dosis 7-20 mg/kgBB, hanya 1-3,5 % *fomepizole* di eliminasi melalui urin dengan bentuk yang tidak berubah. Metabolit utama *fomepizole* adalah 4-carboxypyrazole di eliminasi melalui urin sekitar 80-85%. *Fomepizole* yang diberikan secara berulang secara cepat dapat bersifat

autoinduksi melalui sitokrom P450 hal ini menyebabkan terjadi peningkatan eliminasi, rata-rata setelah pemberian 30-40 jam. Setelah terjadi autoinduksi metabolisme, eliminasi *fomepizole* mengikuti farmakokinetika orde satu [20].

### Efek Samping

Pada studi fase 1 yang dilakukan pada 76 pasien dan 63 sukarelawan yang diberikan *fomepizole* intravena efek samping yang dilaporkan adalah sakit kepala (12%), mual (11%), dan pusing (7%) 21. Efek samping lain yang dilaporkan berupa bradikardi, kejang, ruam kulit, peningkatan serum konsentrasi

### Kesimpulan

*Fomepizole* merupakan *alcohol dehydrogenase inhibitor* yang dapat diberikan pada kasus toksisitas EG dan DEG. *Fomepizole* memiliki banyak keunggulan dibandingkan dengan etanol seperti profil efek samping yang relatif aman, rejimen dosis yang mudah digunakan serta tidak perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam tubuh. Studi menunjukkan bahwa *fomepizole* efektif dalam menghambat produksi metabolit toksik dari EG dan DEG. Namun belum terdapat banyak data terkait penurunan morbiditas dan mortalitas pada penggunaan *fomepizole*.

### Referensi

- [1] Kirk Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology, 4th edition, Vol. 21: 1982.
- [2] Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. J Emerg Med 15: 687-692; 1997.
- [3] Barceloux D, Krenzelok E, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Clin Toxicol 1999;37:537-60
- [4] Jacobsen D, Barron S, Sebastian C, Blomstrand R, McMartin K. Non-linear kinetics of 4-methylpyrazole in healthy human subjects. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:599-604
- [5] Ashurst JV, Nappe TM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 21, 2022. Methanol Toxicity. [PubMed]
- [6] Hagler, L. and Herman, R.H. Oxalate metabolism I-V. American Journal of Clinical Nutrition 26, 1973; 882-889;.
- [7] Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med 2009 :360: 2216-2223
- [8] Bobbit WH, Williams RM, Fred CR. Severe ethylene glycol intoxication with multisystemic failure. West J Med 1986; 144:225-8.
- [9] Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol, and isopropanol. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9: 695-701.
- [10] Brown CG, Trumbull D, Klein-Schwartz W, Walker JD. Ethylene glycol poisoning. Ann Emerg Med 1983;12:501-6.
- [11] Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. Hemodial Int 2010; 14:158-167.

- [12] Weiss B, Coen G. Effect of ethanol on ethylene glycol oxidation by mammalian liver enzymes. *Enzymol Biol Clin* 1966; 6:297-304.
- [13] Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Toxic alcohols. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 6th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998:1049-69
- [14] Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med* 15. 1997:687-692
- [15] Pietrusko R. Human liver alcohol dehydrogenase: inhibition of methanol activity by pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-hydroxymethylpyrazole and 4-carboxypyrazole. *Biochem Pharmacol* 1975;24:10-3-7
- [16] Blomström R, Ellström A, Lofgren A, Ostling Wintzell H. Biological effect and metabolic interaction after chronic and acute administration of fomepizole and ethanol to rats. *Arch Biochem Biophys* 1980;199:591-605
- [17] McMartin KE, Collins TD, Hewlett TP. High pressure liquid chromatographic assay of fomepizole: measurements of plasma and urine level. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984;22:133-48
- [18] Wu D, Clejan L, Potter B, Cederbaum A. Rapid decrease of cytochrome P-450IIE1 in primary hepatocyte culture and its maintenance by added 4-methylpyrazole. *Hepatology* 1990;12:1379-89
- [19] Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, et al. Fomepizole in the treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group*. *N Engl J Med* 1999;340:832-8.
- [20] AusPAR Antizol Fomepizole AFT Pharmaceuticals PM-2015-02803-1-3 Final 17 August 2017.
- [21] Product monograph. Antizole (fomepizole). Montreal, Quebec, Canada:Paladin Labs, October 3, 2000.
- [22] Baud FJ, Galliot M, Astier A, Bien DV, Garnier R, Likforman J, et al. Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Engl J Med* 1988;319:97-100
- [23] Cavender FL, Sowinski EJ. Glycols. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1994:4645-4719.
- [24] O'Neil M. *The Merck Index*. 14th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2006.
- [25] Heilmair R, Lenk W, Lohr D. Toxicokinetics of diethylene glycol (DEG) in the rat. *Arch Toxicol* 1993; 67:655-666.
- [26] Mathews JM, Parker MK, Matthews HB. Metabolism and disposition of diethylene glycol in rat and dog. *Drug Metab Dispos* 1991; 19:1066-1070.
- [27] Durand A, Auzepy P, Hebert JL, Trieu TC. A study of mortality and urinary excretion of oxalate in male rats following acute experimental intoxication with diethylene-glycol. Preliminary report. *Eur J Intensive Care Med* 1976; 2:143-146.
- [28] Hebert JL, Auzepy P, Durand A. Acute human and experimental poisoning with diethylene glycol [French]. *Sem Hop* 1983; 59:344-349.
- [29] Haag HB, Ambrose AM. Studies of the physiological effect of diethylene glycol: II toxicity and fate. *J Pharmacol Exp Ther* 1937; 59:93-100.
- [30] Wiley FH, Hueper WC, Bergen DS. The formation of oxalic acid from ethylene glycol and related solvents. *J Ind Hyg Toxicol* 1938; 20:267-277.
- [31] Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol [letter]. *Ann Intern Med* 1987; 106:478-479.
- [32] Scalzo AJ. Diethylene glycol toxicity revisited: the 1996 Haitian epidemic. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34:513-516.
- [33] Vale JA, Buckley BM. Metabolic acidosis in diethylene glycol poisoning. *Lancet* 1985; 2:394.
- [34] Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM. Diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(6):525-35.
- [35] Heilmair R, Lenk W, Lohr D. Toxicokinetics of diethylene glycol (DEG) in the rat. *Arch Toxicol* 1993; 67:655-666.
- [36] Besenhofer LM, Adegboyega PA, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McLaren MC et al. Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. *Toxicol Sci* 2010; 117(1):25-35.
- [37] Robinson CN, Latimer B, Abreo F, Broussard K, McMartin KE. In-vivo evidence of nephrotoxicity and altered hepatic function in rats following administration of diglycolic acid, a metabolite of diethylene glycol. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55(3):196-205
- [38] Brophy PD, Tenenbein M, Gardner J, Bunchman TE, Smoyer WE. Childhood diethylene glycol poisoning treated with alcohol dehydrogenase inhibitor fomepizole and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 958-62.
- [39] Rollins YD, Filley CM, McNutt JT, Chahal S, Kleinschmidt-DeMasters BK. Fulminant ascending paralysis as a delayed sequela of diethylene glycol (Sterno) ingestion. *Neurology* 2002; 59: 1460-3.