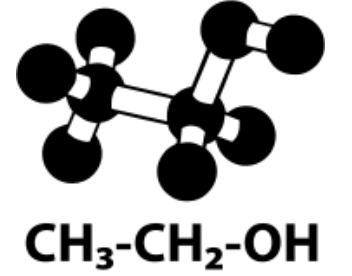


سَمِيَّةُ الكحولَات

الإيتانول والميتانول والإيتلين غليكول والإيزوبروبانول

DR. SAMAR ALZEER

سمية الإيثانول Ethanol

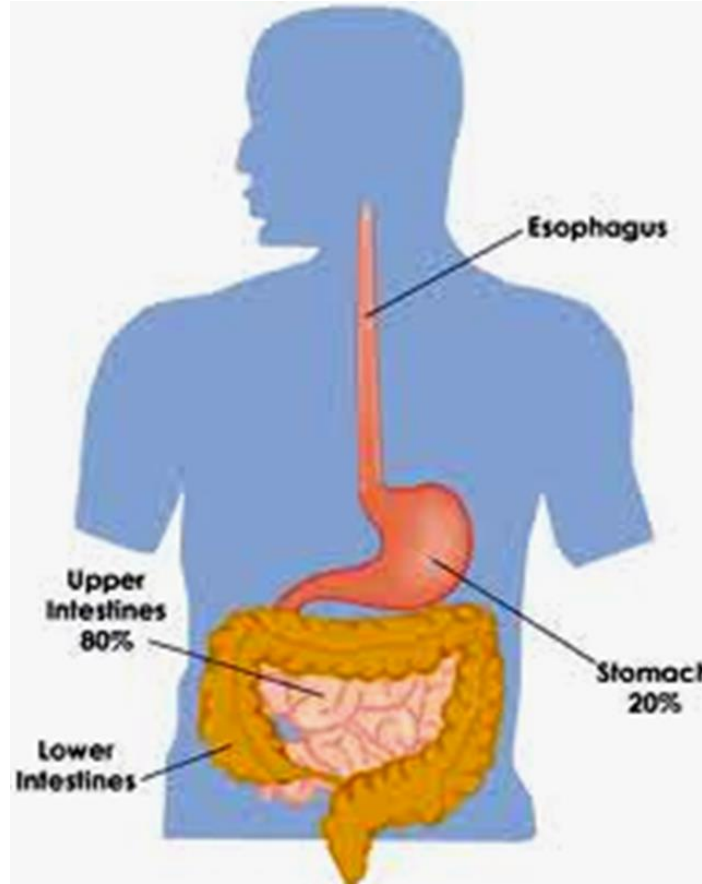


- (الإيثانول (CH₃-CH₂-OH) هو هيدروكربون أليفاتي عديم اللون ذو وزن جزيئي منخفض ينتج عن تخمير السكريات والحبوب. وهو مركب قطبي ، يمتلك قابلية ذوبان في الماء والدهون
- الإيثانول متوفر على نطاق واسع كمشروب وكمكون في مستخلصات الطعام والنكهات (على سبيل المثال ، خلاصات الفانيليا واللوز والليمون) ، وأدوية السعال والبرد ، ومطهرات اليد وغسول الفم

سمية الإيثانول Ethanol

التوزيع

- توزيع في جميع سوائل الجسم
- قادر على اختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB) والمشيمة.
- يكون تركيز الذروة أعلى عند الإناث إذا تعرضت لنفس الكمية من الكحول ، بسبب انخفاض محتوى الماء في الجسم وانخفاض مستوى هرمون ADH في خلايا الغشاء المخاطي في المعدة

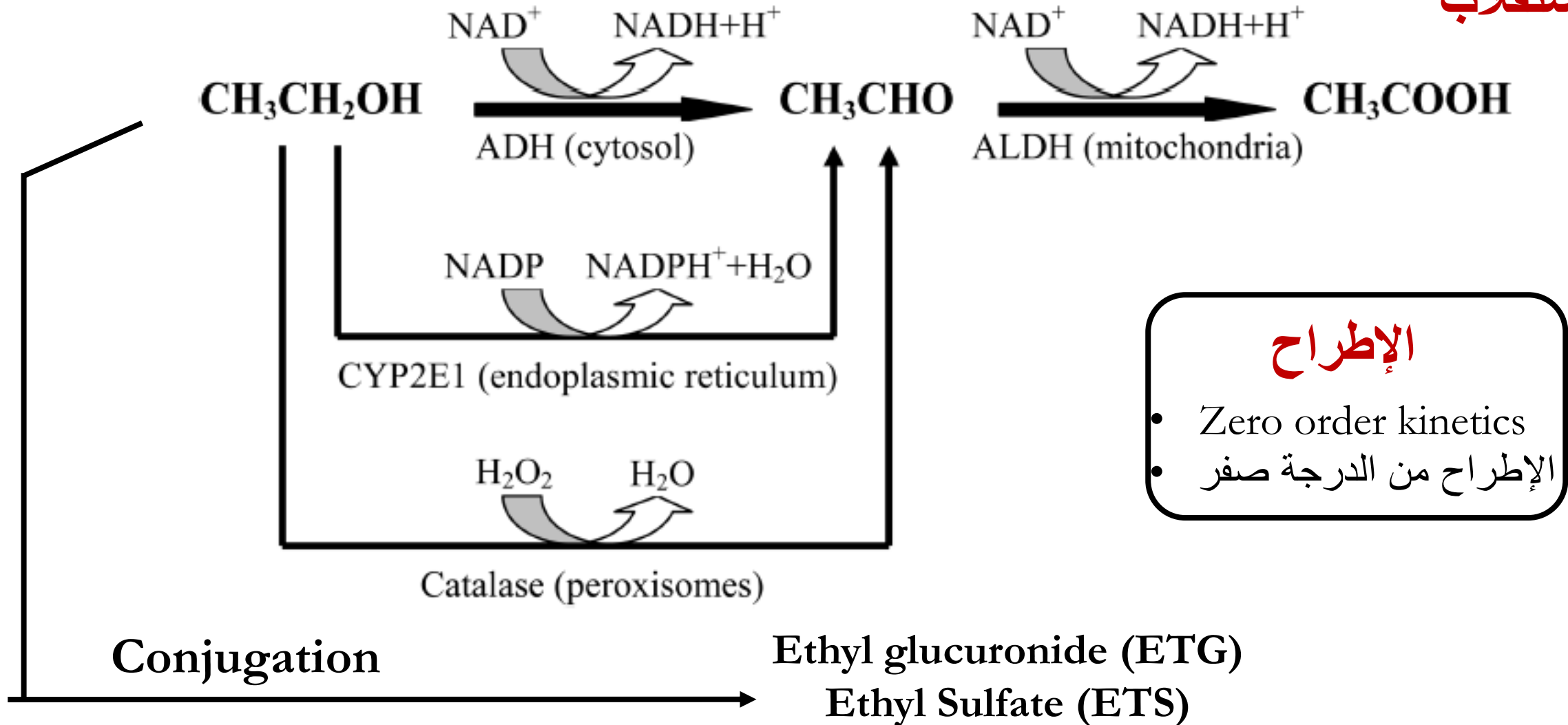


الامتصاص

- 20 % من المعدة
- 80 % من الأمعاء
- تركيز الذروة 20-60 دقيقة بعد الابتلاع.
- تناول الطعام والأدوية والحالات الطبية التي تمنع إفراغ المعدة قد يؤخر الامتصاص

الحرارة الدوائية للكحول

الاستقلاب



تشكل جذور حرة و ROS عند
الاستقلاب بواسطة CYP2E1

تشكل
phosphatidylethanol
(PE) و dihydroxyacetone
phosphate (DAP)

يؤثر على سيولة غشاء الخلية
ويعدل البروتينات الغشائية

التأثير على مستقبلات
GABA و الغلوتامات

الآليات السمية للكحول

يغير نفاذية غشاء الميتوكوندريا ،
وبالتالي تثبيط التعبير
عن مكونات سلسلة نقل الإلكترون
الميتوكوندريا

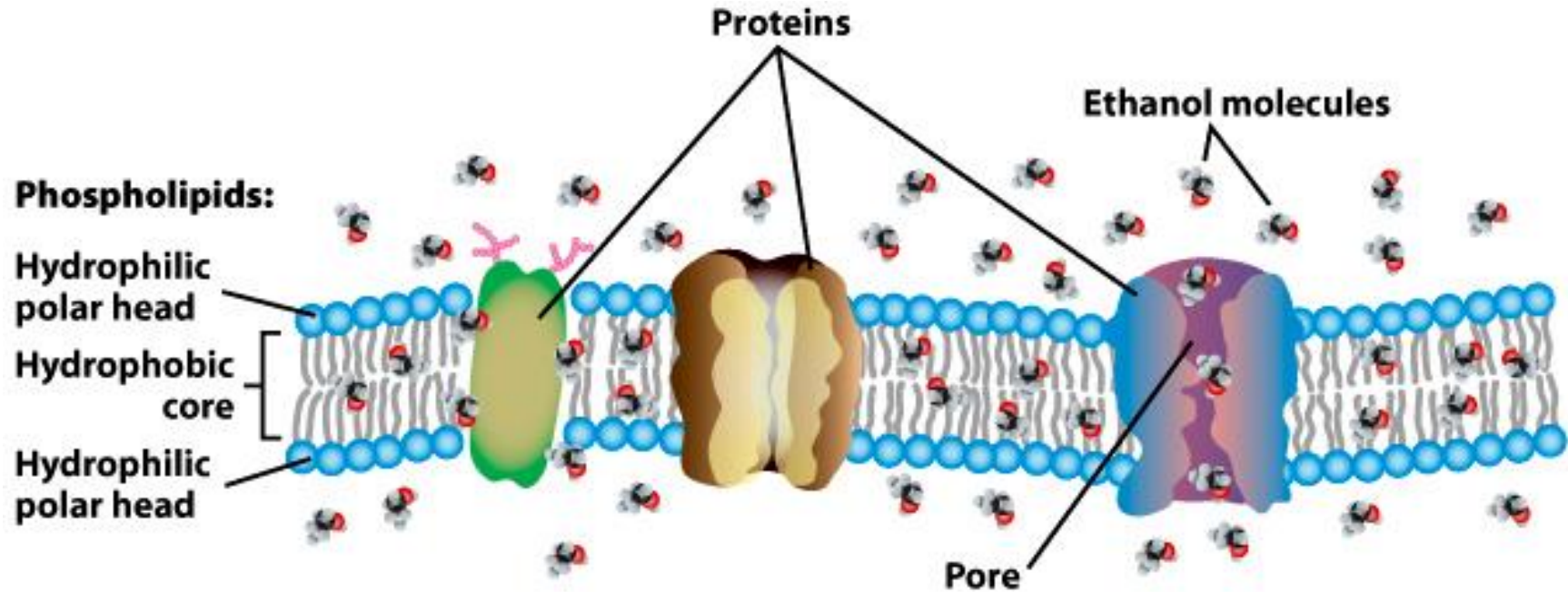
سمية الأست أدهيد

تشكل Fatty acid ethyl esters (FAEEs)
والتي تضعف وظائف الأعضاء

الآلية السمية للإيتانول -1-

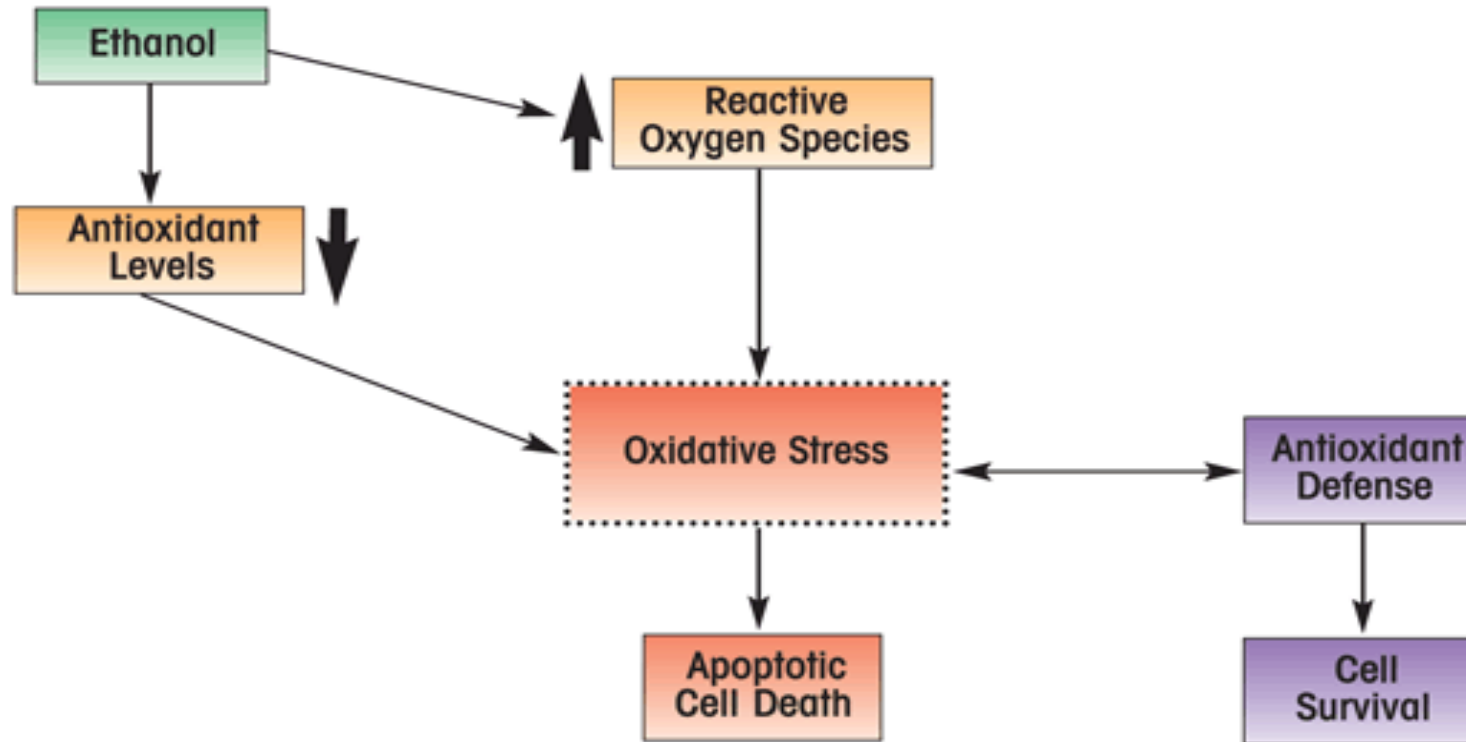
يؤثر الإيتانول بشكل مباشر على سيولة الغشاء الخلوي ويعدل البروتينات الغشائية ، والتي قد تؤدي إلى حدوث تغييرات في حالة البلورة السائلة liquid crystal state للأغشية ، ونقل الأيونات عبر الأغشية ، ونقل إشارة الغشاء [N-methyl- D-aspartate (NMDA) receptor] ، وفعاليات أنزيمات الغشاء الداخلي (على سبيل المثال ، $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$)

1



الآلية السمية للإيتانول -2-

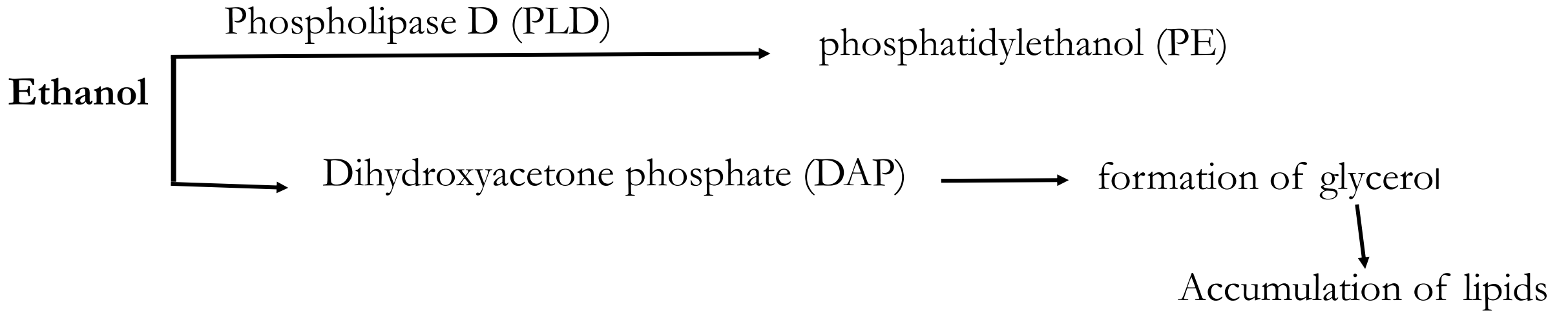
يؤدي استقلاب الإيتانول بواسطة CYP2E1، إلى تكوين الجذور الحرة وأنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، بما في ذلك superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals. هذه الجزيئات قادرة على أكسدة الجزيئات الحيوية المهمة، بما في ذلك الدهون والبروتينات والأحماض النووية، مما يؤدي إلى إصابة الخلايا المؤكسدة



2

الآلية السمية للإيتانول -3-

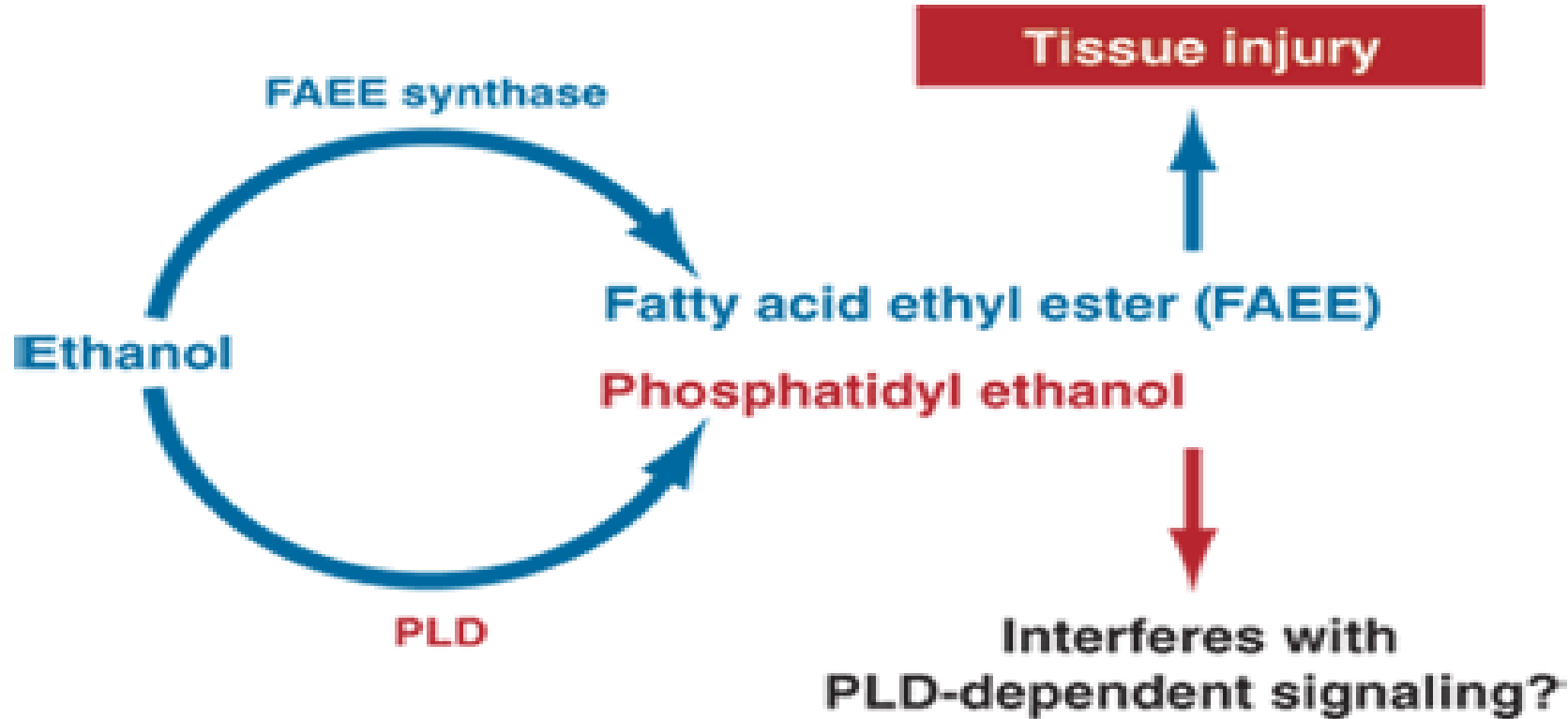
تعزى سمية الإيتانول أيضاً إلى تكوين phosphatidylethanol (PE) and dihydroxyacetone phosphate (DAP) وهي أنواع تفاعلية فوسفورية فريدة تشكل داخل الخلايا في وجود الإيتانول. يتم تحفيز تكوين الـ PE بواسطة الفسفوليبياز D، وهو إنزيم يحفز عادة التحلل المائي للفسفوليبيدات، مما يؤدي إلى تكوين حمض الفوسفاتيك. DAP يدفع الاستقلاب الخلوي باتجاه تشكيل الغليسيرول، والذي يعاكس الأكسدة الدهنية ويؤدي إلى تراكم الدهون.



الآلية السمية للإيثانول -4-

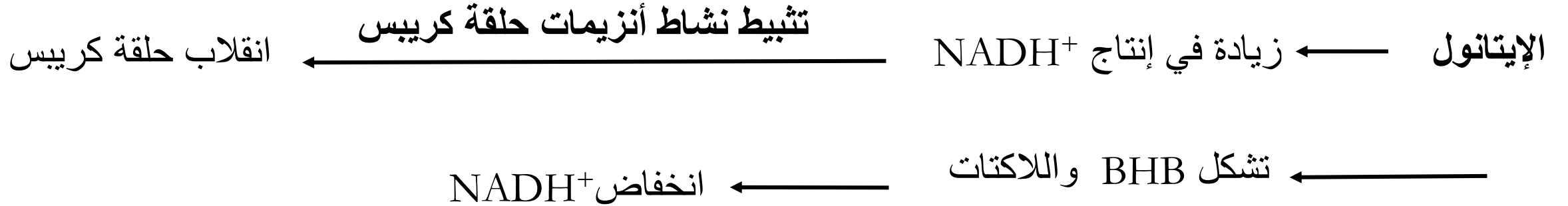
يتم إنتاج إسترات إيثيل الأحماض الدهنية (FAEEs) Fatty acid ethyl easter من اقتران الإيثانول والأحماض الدهنية في الأعضاء المستهدفة مثل القلب والدماغ والبنكرياس والكبد. تتراكم هذه الجزيئات المحبة للدهون في أغشية الخلايا والميتوكوندريا ، مما يؤدي إلى ضعف وظيفة الأعضاء

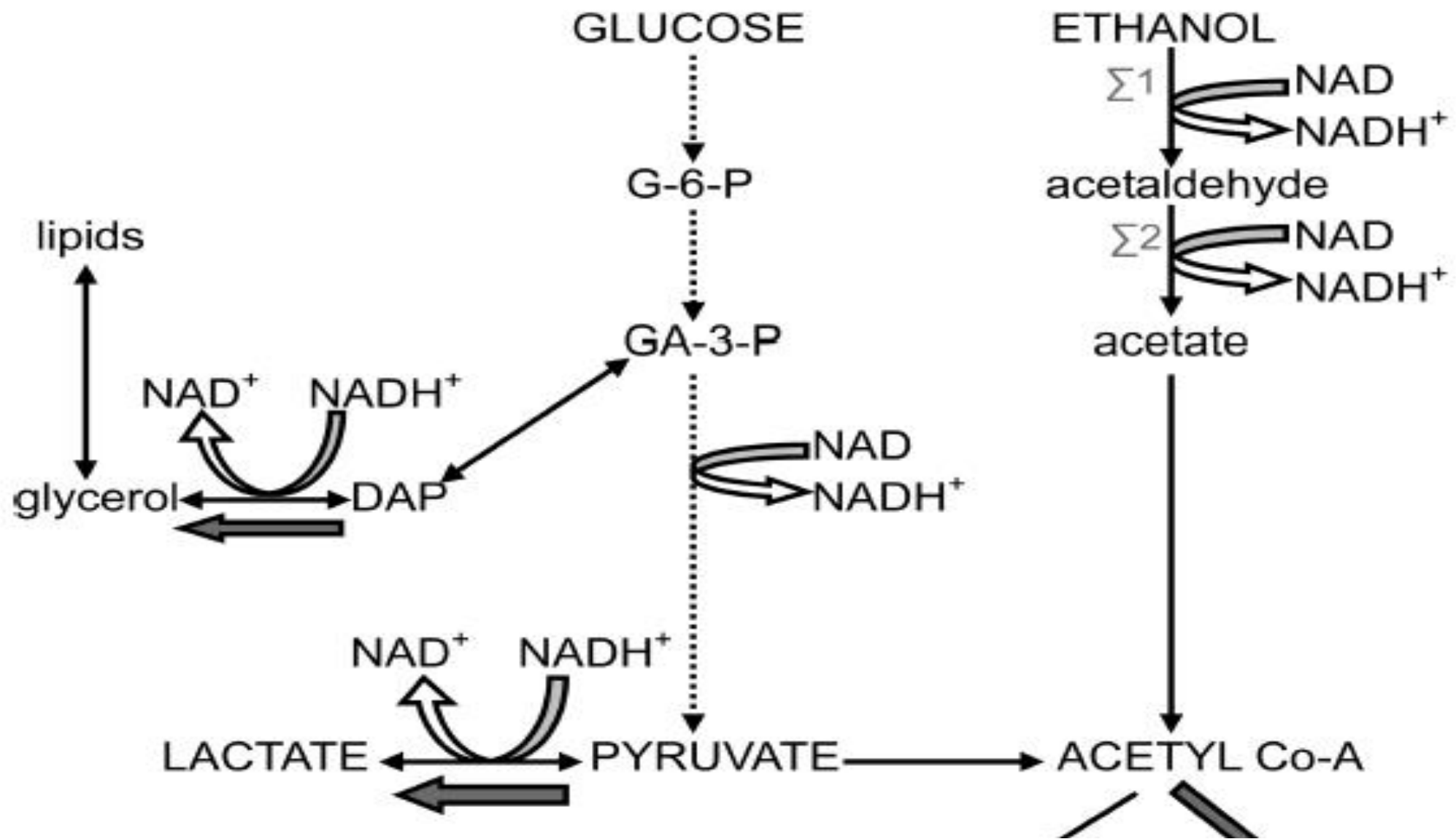
4

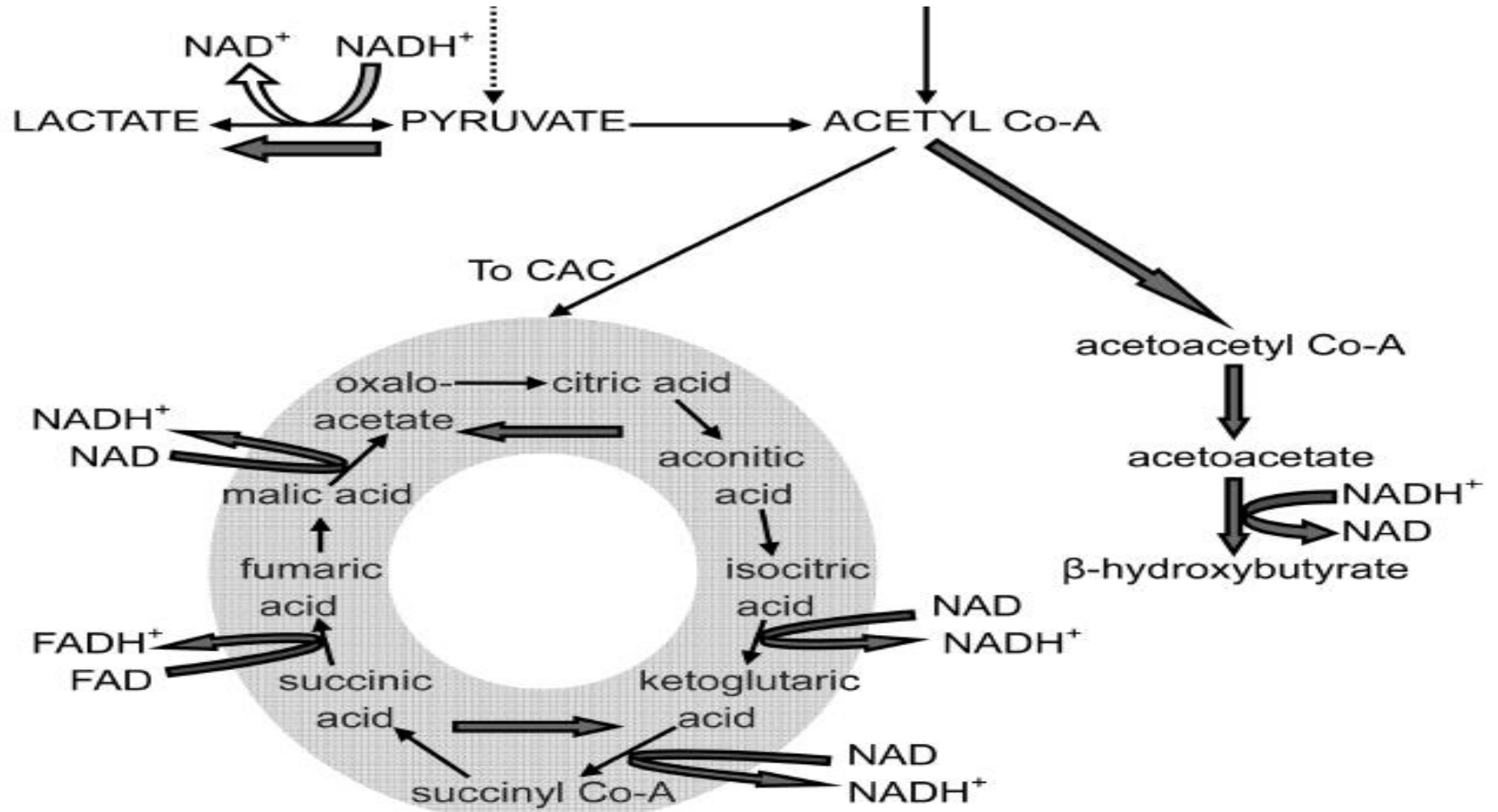


الآلية السمية للإيتانول -5-

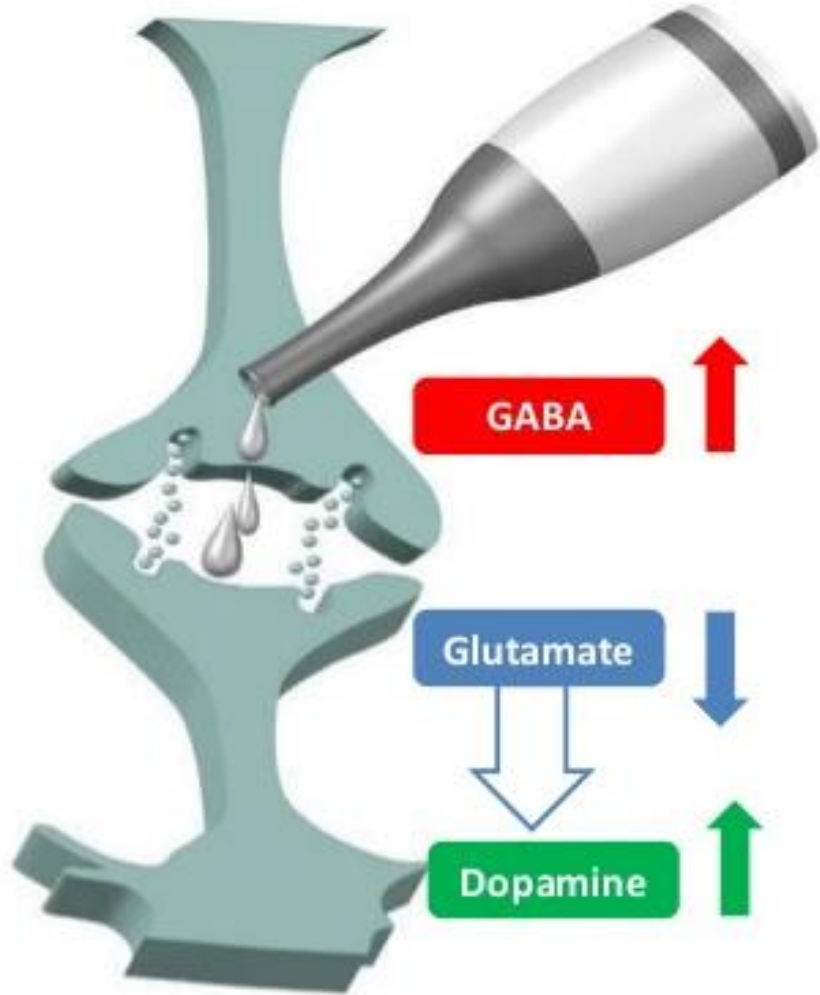
يغير الإيتانول نفاذية غشاء الميتوكوندريا ، وبالتالي يمنع التعبير عن مكونات سلسلة نقل الإلكترون الميتوكوندرية ، مثل $NADH^+$ dehydrogenase و cytochrome c oxidase . هذا التأثير هو نتيجة في البداية ، للإفراط في إنتاج $NADH^+$ من استقلاب الإيتانول . تؤدي زيادة مستويات $NADH^+$ إلى انعكاس دورة حمض الستريك وتنقل الأستيل إلى CoA نحو تكوين الحموض الاستقلابية (مثل b-hydroxybutyrate (BHB واللاكتات). يتم تقليل التأثير المتبقي لتشكيل $NADH^+$ وهو المكافئ اللازم لتحديد النشاط المدمر لـ (ROS) ، ومزيد من تراكم الأكسجين التفاعلي والمعطية للإلكترون ، وتراكم الأحماض الأيضية ، وتعزيز ROS







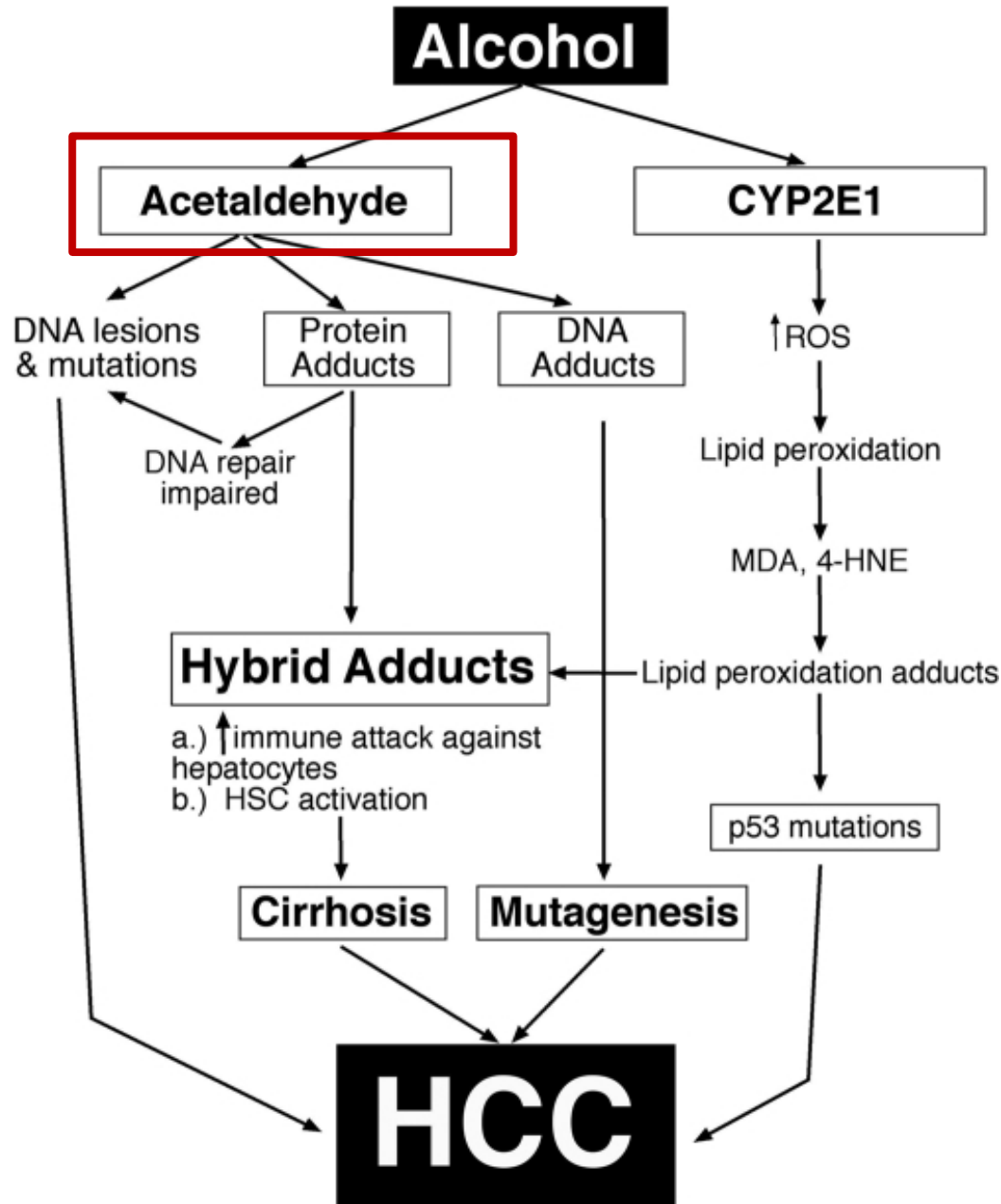
الآلية السمية للإيثانول -6-



- تعزيز التأثيرات المثبطة لحمض غاما أمينوبتيريك (GABA) في مستقبلات GABA A receptors

- تثبيط النوع الفرعي (NMDA) N -methyl-D-aspartate من الغلوتامات ، منشط للجذلة العصبية المركزية

- عن طريق تثبيط نشاط مستقبلات NMDA، يمكن أن يزيد الإيثانول من إطلاق الدوبامين في مسار المكافأة وبالتالي يمكن أن يخلق الاعتماد. يؤدي تناول الإيثانول المزمنة أيضًا إلى التحمل والاعتماد ومتلازمة انسحاب الإيثانول وذلك عبر تخفيض الحساسية و/ أو تقليل عمل مستقبلات GABA A

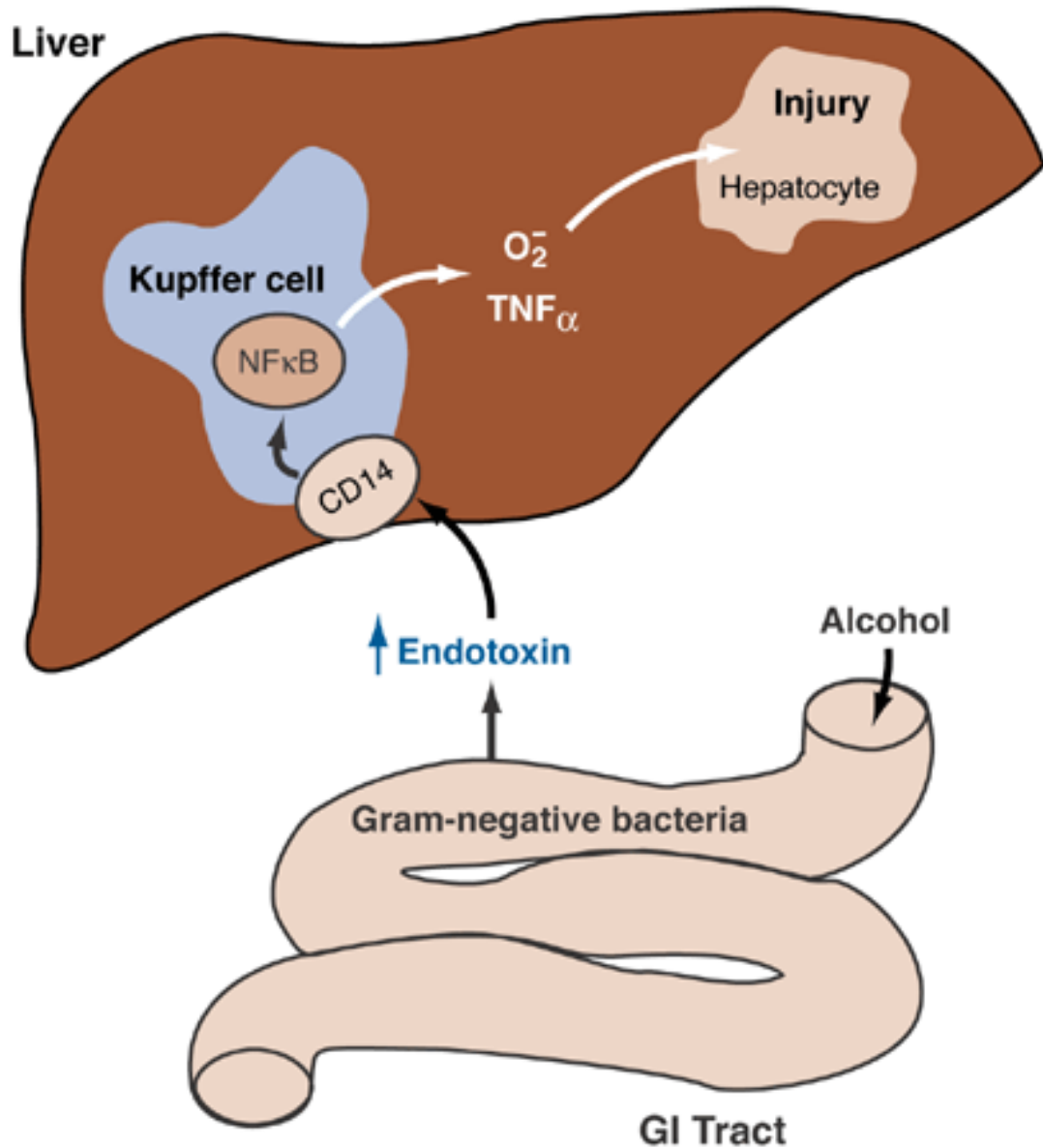


الآلية السمية للإيتانول -7-

يؤدي إنتاج الأسييت أدهيد التفاعلي ، كمنتج لعملية استقلاب الإيتانول ، إلى تكوين أدكتات البروتين و تعطيل الإنزيم. علاوة على ذلك ، فإن الأسييت أدهيد يعزز نضوب الغلوتاتيون المرجع GSH وسمية الجذور الحرة ، و فوق أكسدة الدسم. وقد ثبت أيضاً أن الأسييت أدهيد يحفز تصنيع الكولاجين بواسطة liver stellate cells ، والتي قد تكون متورطة في التسبب في تليف الكبد الناجم عن الإيتانول

الأعضاء المستهدفة بسمية الإيتانول

الكبد



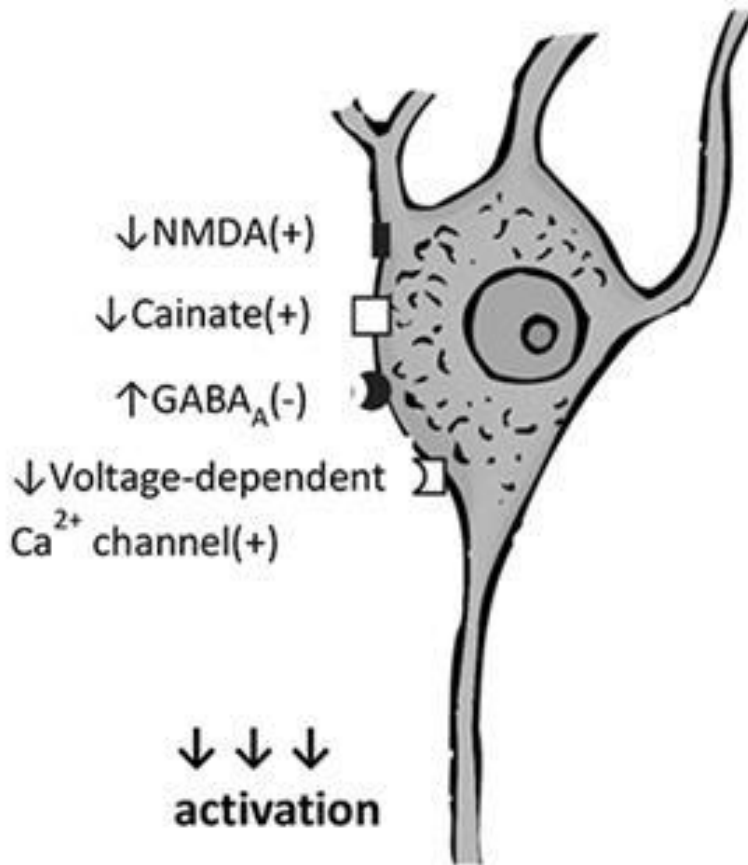
- تشحم الكبد (Steatosis)
- تشمع الكبد

- يحفز الإيتانول إطلاق الـ endotoxin الذي ينفذ عن طريق البكتيريا سالبة الجرام في الجهاز الهضمي. تعمل السموم الداخلية التي تدخل الكبد عبر الوريد البابي الكبدي على تنشيط خلايا كوبفر kupffer التفاعلية المناعية ، مما يؤدي إلى إطلاق ROS السامة للخلايا. هذا رد الفعل الالتهابي يؤدي إلى تدخل السيتوكينات cytokine ، مما يؤدي إلى تفاقم الإصابة الكبدية

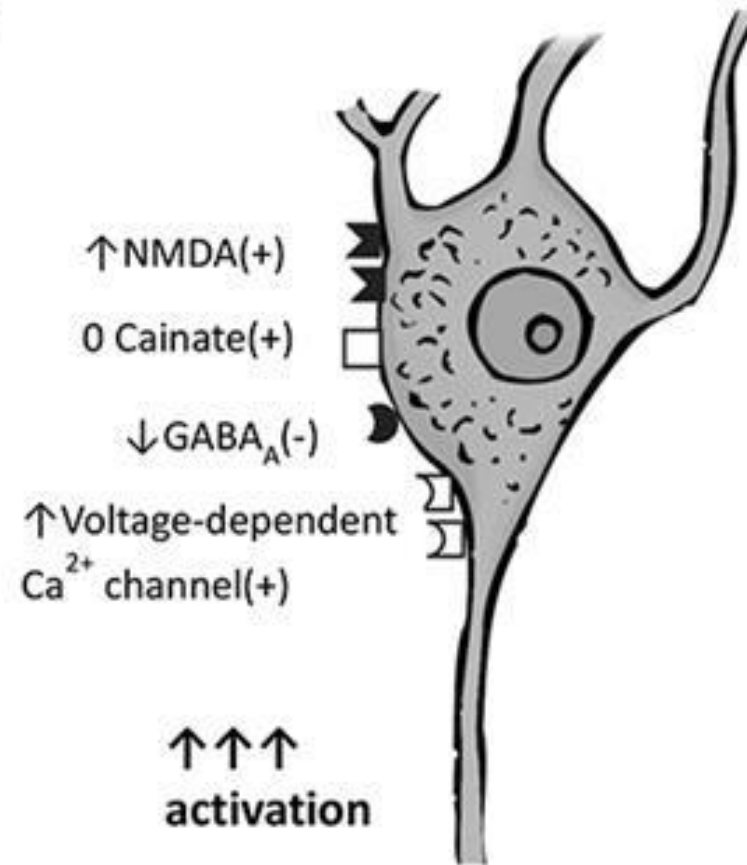
الأعضاء المستهدفة بسمية الإيتانول

CNS

Ethanol intoxication (large dose)



Abstinence syndrome (cessation of ethanol in the state of dependence)



- مثبط للجذلة العصبية المركزية CNS
- يحرض GABA A receptor
- يثبط glutamate receptors (NMDA & Kainate)

الأعضاء المستهدفة بسمية الإيتانول

الجهاز القلبي الوعائي

- يتداخل الإيتانول مع مخازن عضلة القلب للكاتيولامينات
- يقلل الإيتانول من تصنيع البروتينات القلوية القلبية
- يؤدي إلى تثبيط انقباض عضلة القلب

الجهاز الهضمي

- يضعف التسمم الحاد حاجز الغشاء المخاطي في المعدة ويزيد إفرازات المعدة والبنكرياس.
- عادة ، يتهيج الجهاز الهضمي وتزداد حدة الأمراض المصاحبة للمعدة والمسالك المعوية

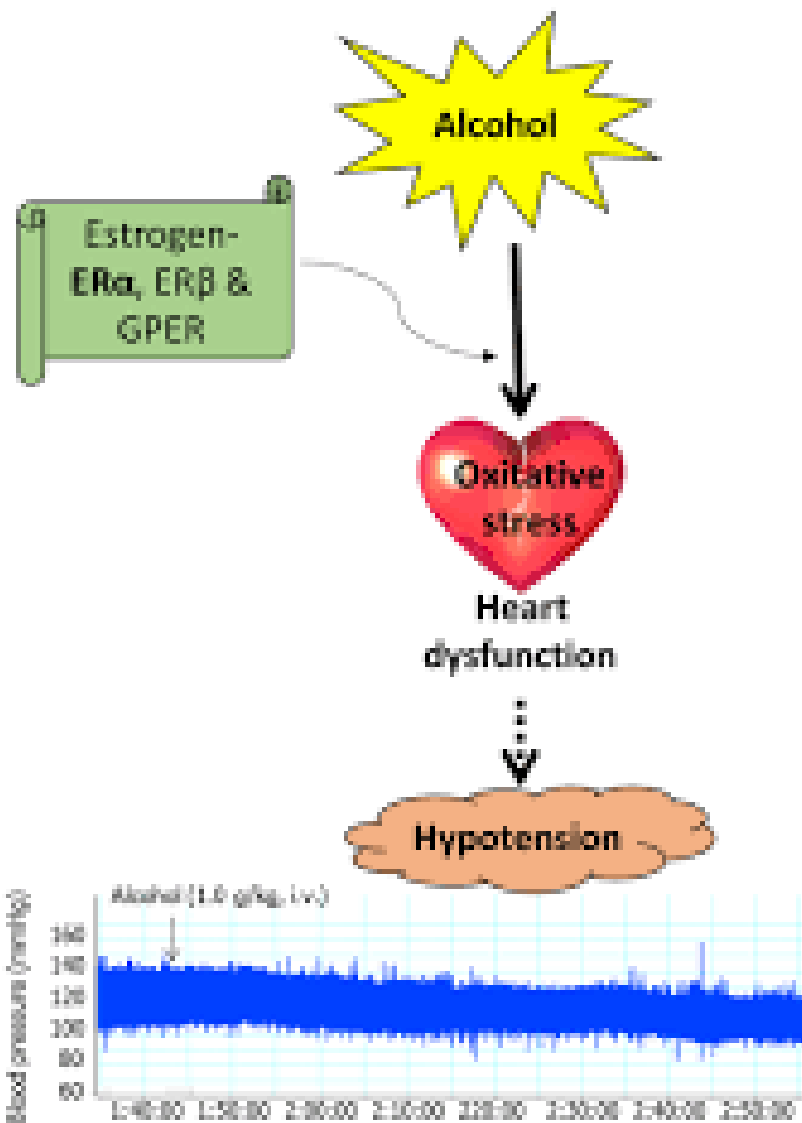


TABLE 24.2 Major Systemic Effects of Chronic Et Consumption

Liver	Steatosis Alcoholic hepatitis Cirrhosis Liver cancer
CV system	Alcoholic cardiomyopathy Cardiac arrhythmias Hypertension
CNS	Wernicke–Korsakoff syndrome Dementia Tolerance, dependence, and withdrawal
GI system	Esophagitis Gastritis Malabsorption Pancreatitis Cancer of mouth, pharynx, esophagus
Endocrine and metabolic systems	Hypoglycemia Alcoholic ketoacidosis Hypomagnesemia Hypokalemia Malnutrition Gynecomastia Menstrual cycle abnormalities
Reproductive system	Hypogonadism Impotence Infertility
Hematologic system	Iron, folate, B ₁₂ deficiency anemias Leukopenia

SIX STAGES OF ALCOHOL INTOXICATION

Physical and mental impairments suffered by a person as alcohol consumption increases.

Hypoglycemia
Small pupils



DEATH
0.45% and over



COMA Unconscious, depressed reflexes, incontinence, possible death
0.35% to 0.50%

STUPOR Unable to stand or walk, vomiting, does not respond to stimuli
0.25% to 0.40%

CONFUSION Disorientation, emotional, slurred speech, blurry vision, more tolerant of pain
0.18% to 0.30%

EXCITEMENT Loss of judgment, impaired perception, memory; loss of vision, drowsiness
0.09% to 0.25%

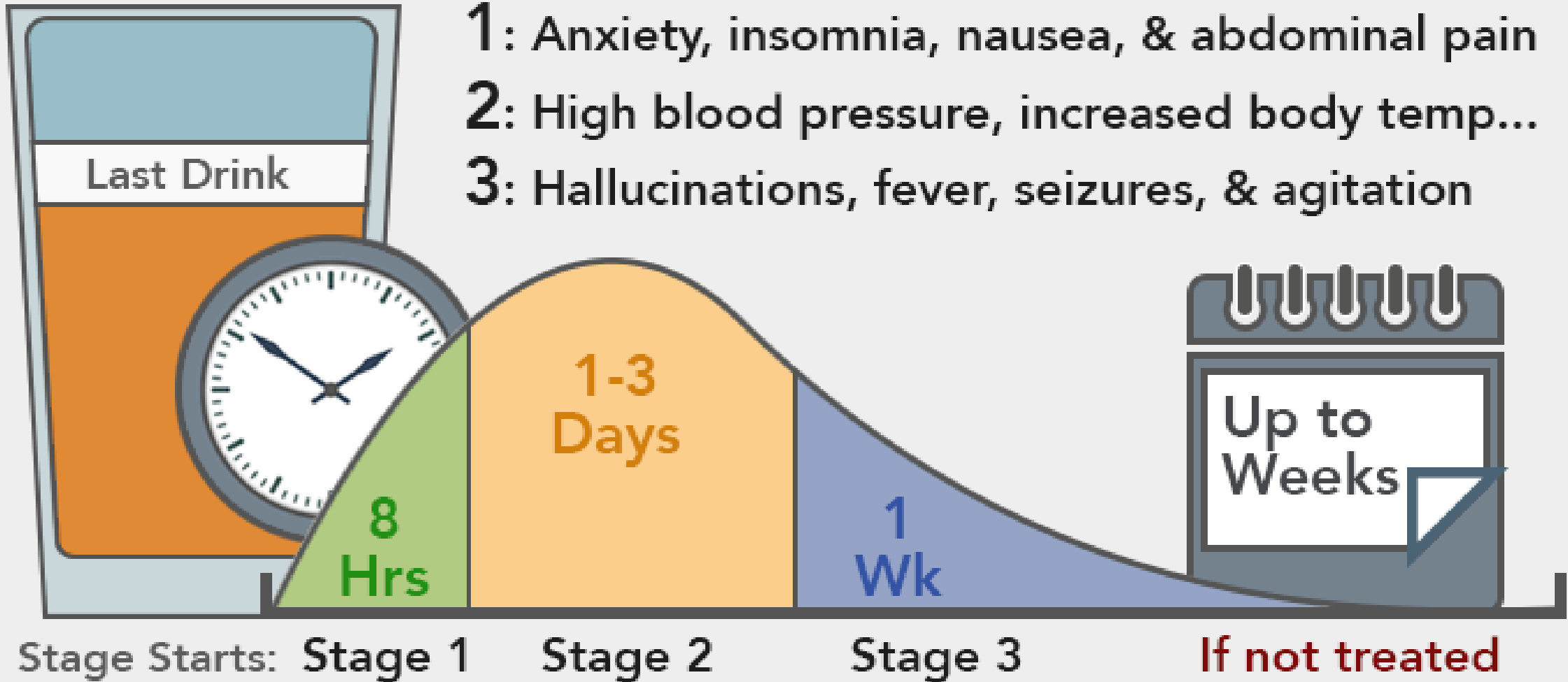
EUPHORIA Diminished attention, judgment and control, decreased inhibitions, loss of efficiency, talkative
0.03% to 0.12%

SOBRIETY Behavior nearly normal
0.01% to 0.05%

0% 0.1% 0.2% 0.3% 0.4%

PERCENT OF ALCOHOL

Alcohol Withdrawal Timeline



- 1: Anxiety, insomnia, nausea, & abdominal pain
- 2: High blood pressure, increased body temp...
- 3: Hallucinations, fever, seizures, & agitation

المتلازمة الانسحابية للكحول

(1) **مرحلة الارتعاش tremulous phase** : تحدث بعد فترة وجيزة من الاستهلاك الأخير للكحول وتتأكد بالإكراه النفسي للحصول على مشروب (شغف) ، غثيان ، توسع عضلي ، اضطرابات النوم ، عدم انتظام دقات القلب ، التعرق ، وارتفاع ضغط الدم.

(2) **مرحلة الاختلاجات seizure phase** : تستمر مرحلة النوبة حوالي 12 إلى 18 ساعة بعد آخر استهلاك للكحول ويتجلى أساسا بوجود نوبات.

(3) **مرحلة الهذيان DTs delirium tremens** : تبدأ في غضون ثلاثة أيام بعد الاستهلاك الأخير للكحول وتتميز بالارتباك العقلي والهلوسة والإثارة الشديدة والحمى ؛ يتعرض المريض لخطر الانهيار القلبي إذا لم تتم معالجة الحالة

Wernicke–Korsakoff syndrome

1. شلل عضلات العين الخارجية
2. ترنح مخيخي
3. الارتباك العقلي

- يرتبط بنقص الثيامين بسبب انخفاض امتصاص الثيامين (فيتامين ب 1) في مدمني الكحول
- السمية المزمنة للإيثانول

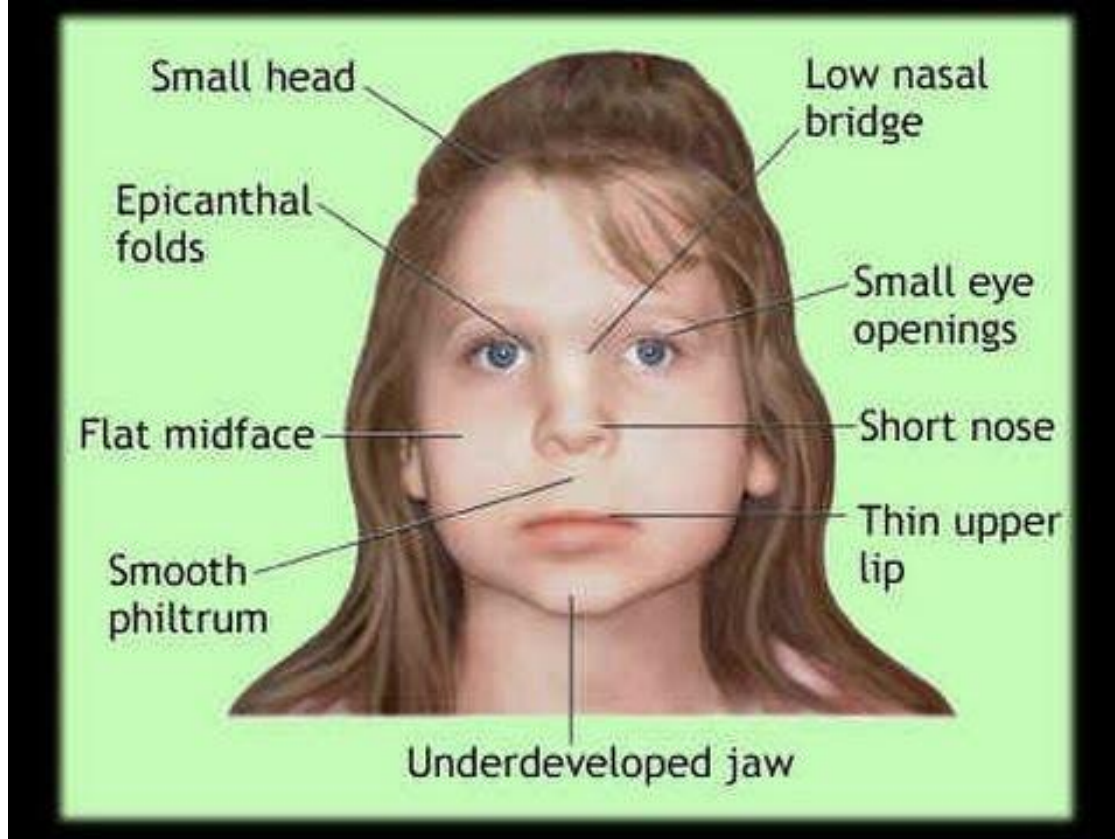
Wet Brain

aka

Wernicke-Korsakoff Syndrome

Fetal Alcohol Syndrome (FAS)

متلازمة الكحول الجنيني

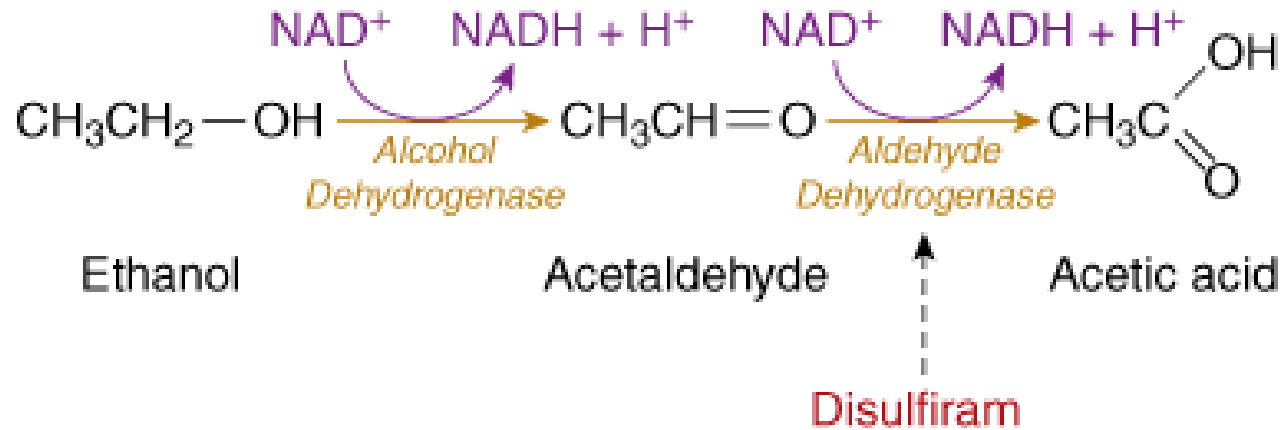


- تخلف في نمو الجسم
- تشوهات قحفية
- خلل الجهاز العصبي المركزي

معالجة التسمم الحاد بالإيتانول

- الوقاية من التثبيط التنفسي والشفط الرئوي للقيء.
- يعطى الجلوكوز للوقاية من نقص السكر في الدم والأجسام الكيتونية
- يواجه شاربي الخمر المزمنون خطر الإصابة بسوء التغذية. لذلك ترافق المواد الغذائية ، مثل التيامين والفولات والمغنيزيوم ، مسار العلاج
- معالجة الأعراض
- لا ينفع استخدام الفحم الفعال
- يكون التحال الدموي Hemodialysis فعالاً في إزالة الإيتانول من سوائل الجسم

علاج الإدمان على الكحول



الديسلفيرام Disulfiram

- يثبط الديسلفيرام أنزيم ALDH ويسبب تراكم الأست أدهيد

- إذا تم إعطاء الدواء بعد وقت قصير من تناول الكحول أو قبله ، يتطور الانزعاج الشديد ، بما في ذلك التوهج ، وصداع نابض ، والغثيان ، والتقيؤ ، والتعرق ، وانخفاض ضغط الدم ، والارتباك.
- يتم امتصاص الديسلفيرام بسرعة ، وتبلغ تأثيراته الذروة في حوالي 12 ساعة ، وتستمر الآثار لمدة 24 إلى 48 ساعة بسبب بطء الإطراح

علاج الإدمان على الكحول

الديسلفرام Disulfiram



- يمنع ديسلفرام استقلاب مركبات علاجية أخرى مثل الفينوتوئين ، أيزونيازيد ، ومضادات التخثر الفموية. بالإضافة إلى ذلك ، يغير الدواء وظائف الكبد والاختبارات التشخيصية المرتبطة بها.

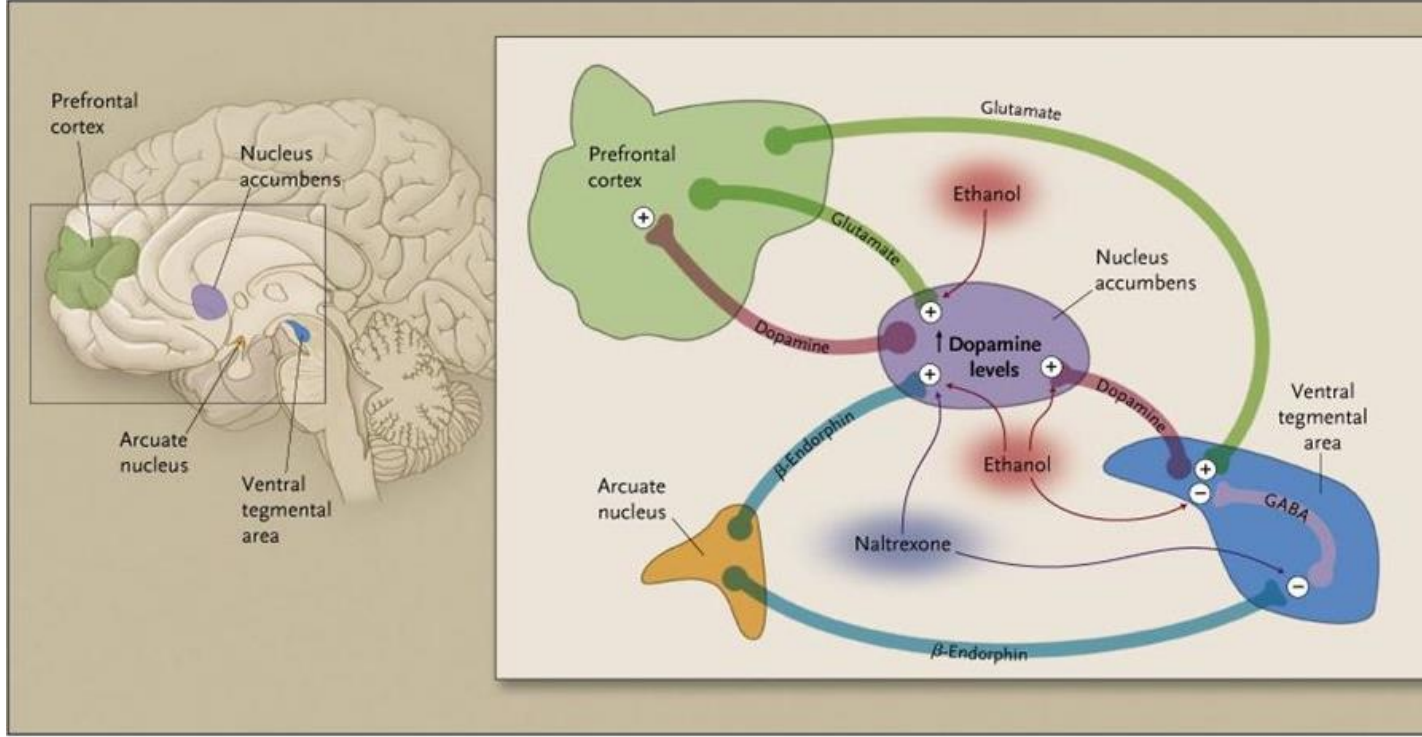


- بسبب سوء المطاوعة والآثار الجانبية ، أصبح الديسلفرام أقل تفضيلاً في علاج إدمان الكحول

علاج الإدمان على الكحول

Naltrexone

- حاصر للمستقبلات الأفيونية
- يمكن لمضادات المستقبلات الأفيونية تقليل الرغبة الشديدة في شرب الكحول
- توافر حيوي عالي فمويًا ومدة تأثير طويلة



Mechanisms of action of naltrexone:

- Reduces acute dopamine release at nucleus accumbens
- Reduces craving during non-drinking periods

- تسبب الجرعة الزائدة تلف الكبد الحاد ، التهاب الكبد الحاد ، وفشل الكبد

علاج الإدمان على الكحول

Nalmefene

NALMEFENE

Stops 'feel good' effects
of alcohol

Makes you drink less

Does not prevent
intoxication

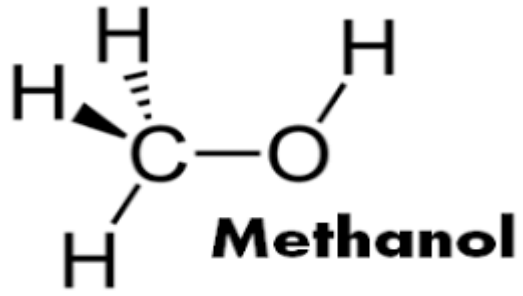


• حاصر للمستقبلات الأفيونية

• له بعض المزايا على النالتريكسون ، بما في ذلك التوافر الحيوي عن طريق الفم ، ومدة أطول من العمل ، ونقص سمية الكبد المعتمدة على الجرعة

علاج المتلازمة الانسحابية للكحول

- استعادة توازن السوائل والكهارل.
- تصحيح أوجه القصور الغذائية والفيتامينات C و فيتامينات B
- تستخدم البنزوديازيبينات بشكل أساسي للتخدير
- المرضى الذين يعانون من نوبات اختلاج متكررة تستجيب جيداً للديازيبام



سمية الميثانول Methanol



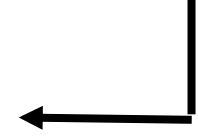
□ موجود في بعض المستحضرات المنزلية والصناعية بما فيها محاليل غسيل الزجاج ومحاليل إزالة الطلاء, منا أنها تستخدم لتصنيع الفورم ألدهيد, methyl t-butyl ether

□ أحياناً يستخدم كبديل للإيثانول من قبل الكحوليين

الحرائك السمية للميثانول

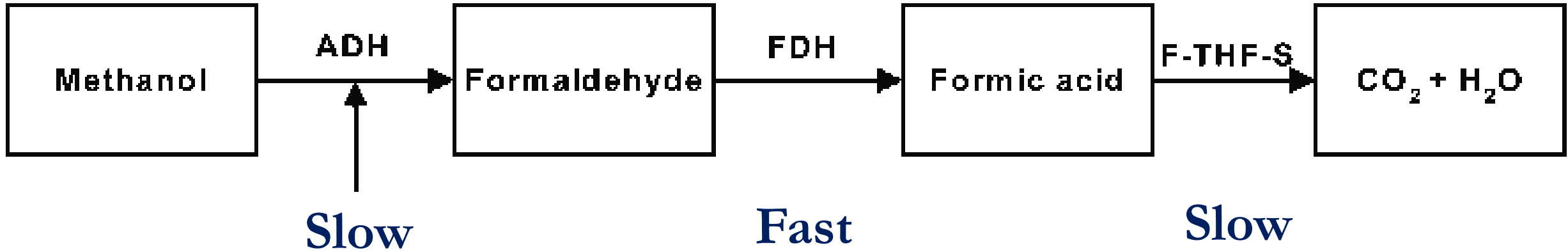
- الامتصاص: عن طريق الجلد ، الجهاز الهضمي ، والطرق التنفسية

تحدث مستويات الدم القسوى في الميثانول في غضون 30 إلى 60 دقيقة



- الاستقلاب : يتم استقلابه ببطء عن طريق هيدروجيناز الكحول عن طريق حركية صفرية بمعدل حوالي عُشر معدل الإيثانول
- الإطراح : حوالي 3 % تفرز دون تغيير عن طريق الكلى ، وأقل من 10-20 % عن طريق التنفس
 - يتراوح العمر النصفى المبلغ عنه من 2.5 إلى 87 ساعة ، وهذا يتوقف على تركيز مصل الميثانول (كلما ارتفع مستوى المصل ، زاد عمر النصف)
 - العمر النصفى للفومات هو حوالي 3.5 ساعة

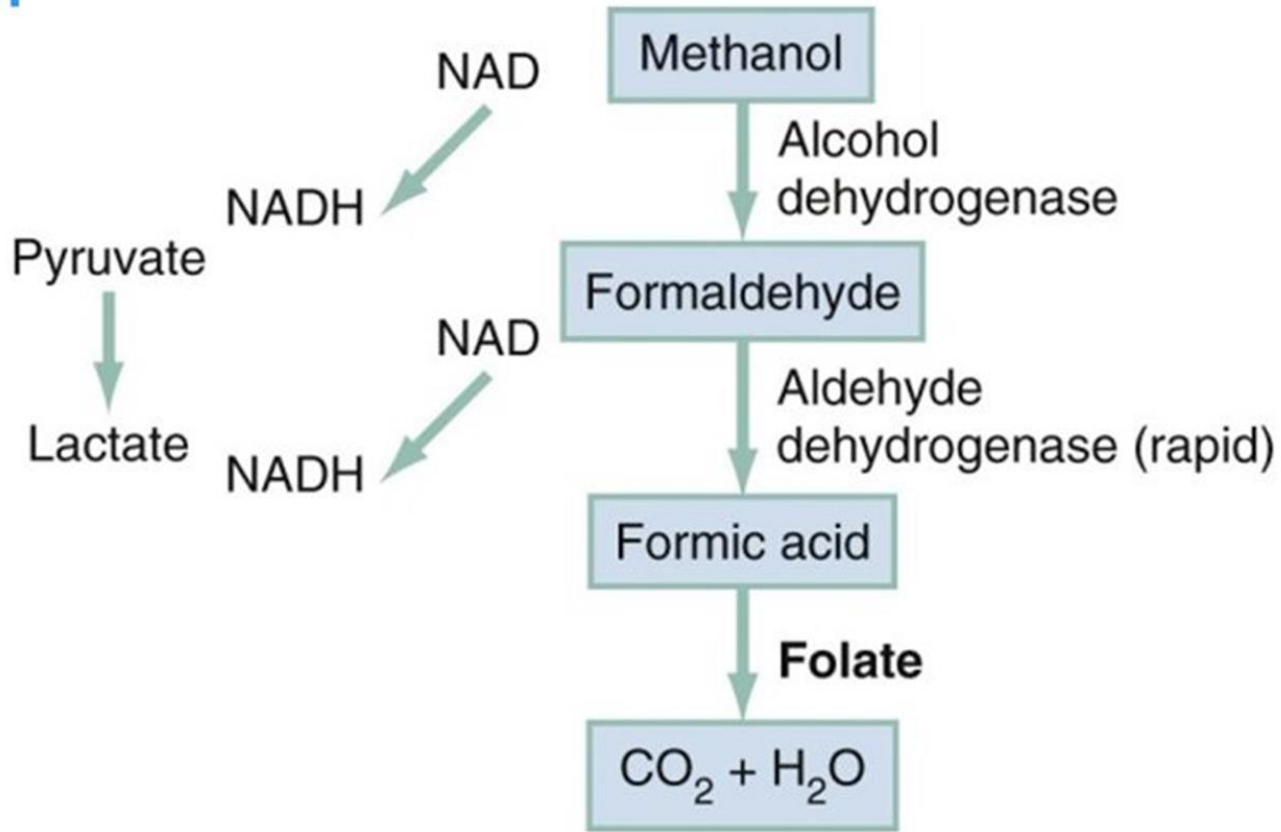
الحرائك السمية للميثانول



ADH: alcohol dehydrogenase; FDH: formaldehyde dehydrogenase
F-THF-S: 10-formyl tetrahydrofolate synthetase
Formyl-THF-dehydrogenase

الآلية السمية للميتانول

تشكل حمض الفورميك



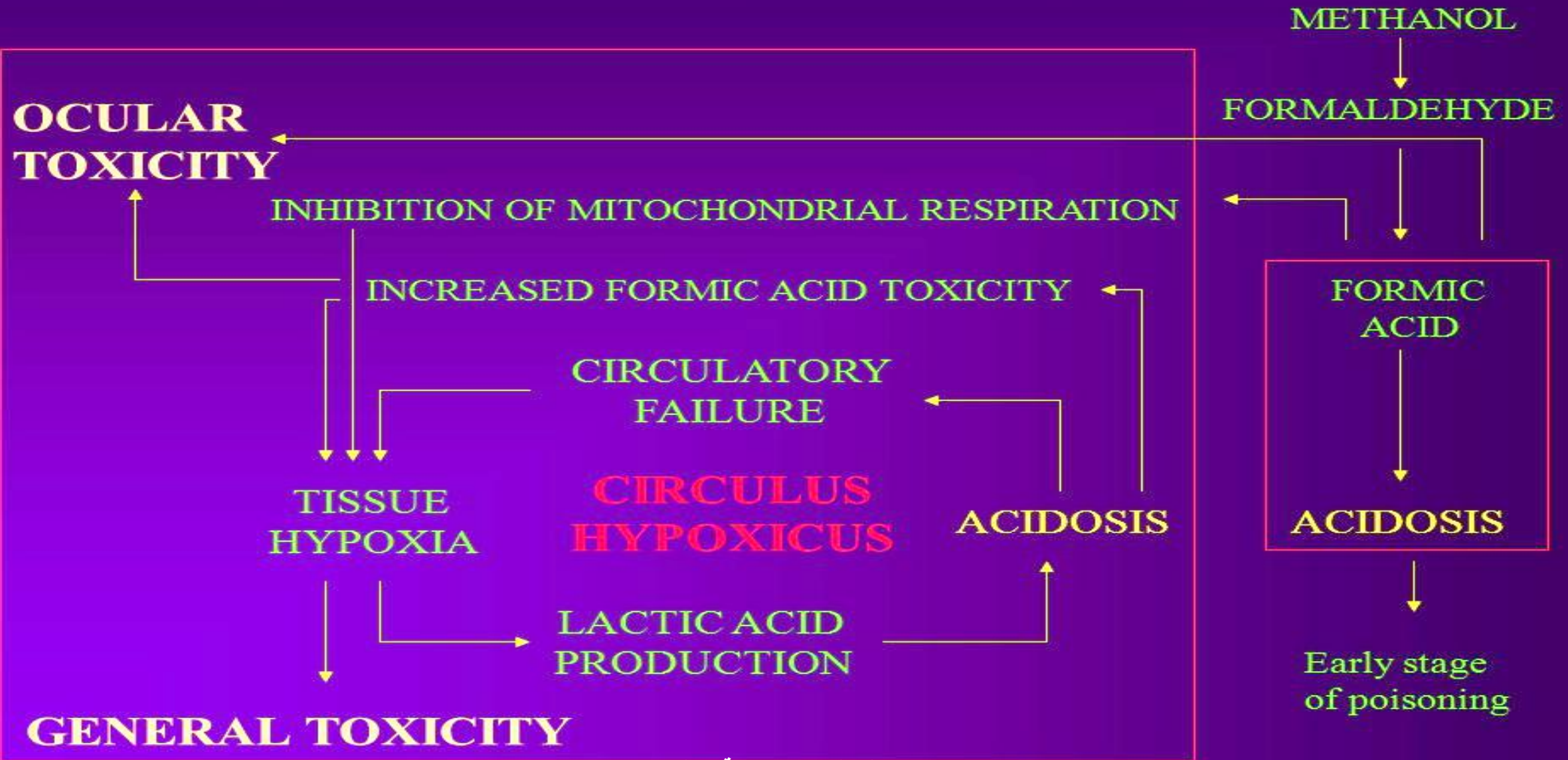
- حمض الفورميك يثبط معقد السيتوكروم C أو كسيداز cytochrome c oxidase

- يقلل بشكل متزامن من إنتاج ATP، مما يؤدي إلى زيادة التحلل اللاهوائي وإنتاج اللاكتات

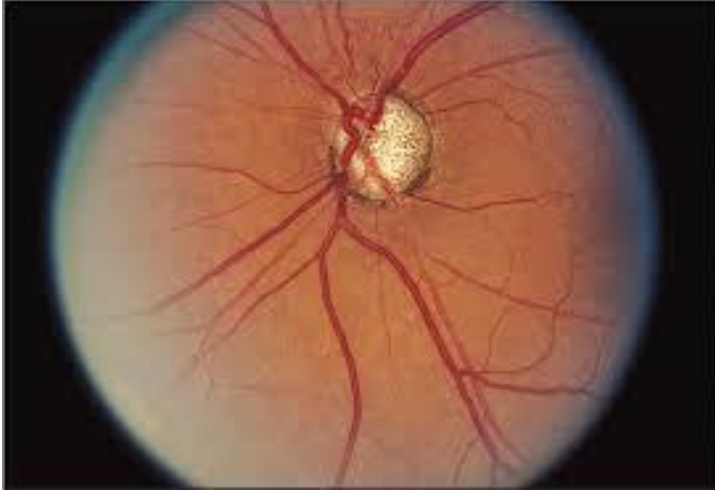
تراكم الفورمات واللاكتات ← حمض جهازي ← تصبح الفورمات غير متشردة

ازدياد التراكم الخلوي والآثار السمية ←

MECHANISM OF ACTION



الآلية السمية للميتانول



السمية البصرية

- بسبب حمض الفورميك
- انقطاع وظيفة الميتوكوندريا في العصب البصري ، مما يؤدي إلى احتقان الدم ، وذمة ، وضمور العصب البصري
- تم الإبلاغ عن إزالة الميالين العصبية البصرية بسبب تدمير حمض الفورميك للميالين. يحدث الضرر الكبير في العصب البصري ، مع تورم داخل المحور العصبي والتدمير العضوي
- تكون الشبكية قادرة على استقلاب الميتانول إلى حمض الفورميك

أعراض التسمم الحاد بالميتانول

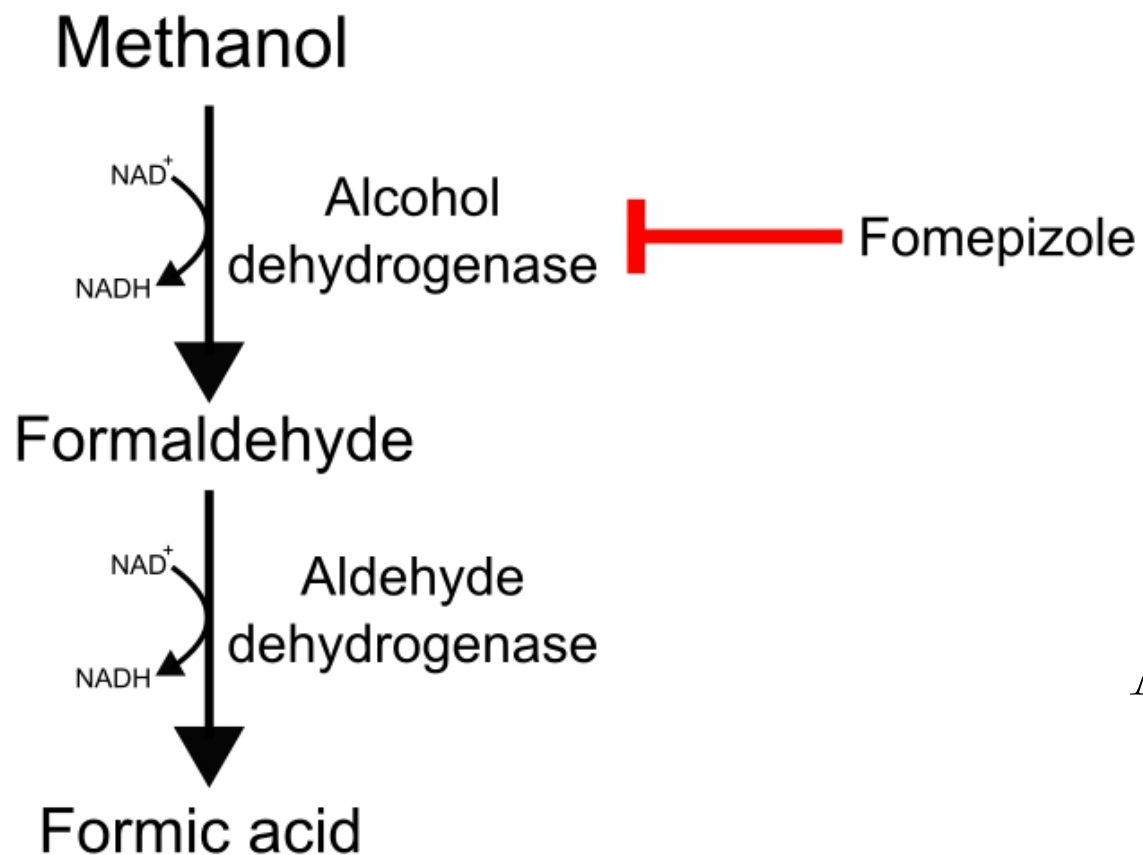
سمية العين: اضطراب بصري ، بما في ذلك عدم وضوح الرؤية ، والهلوسة البصرية ، وفقدان الرؤية

سمية الجهاز العصبي المركزي: الصداع ، الدوار ، بطء القلب ، ضعف الوعي ،
المضبوطات ، والغيوبة ،
الميثانول يؤثر أيضا على العقد القاعدية مؤدياً إلى الرعاش parkinsonism .

سمية الجهاز الهضمي: ألم في البطن ، والإسهال ، ونزيف الجهاز الهضمي ، والتهاب البنكرياس

حمض استقلابي

علاج التسمم الحاد بالميتانول



- Fomepizole and Ethanol ترياقات مستخدمة عند التسمم بالإيثانول .

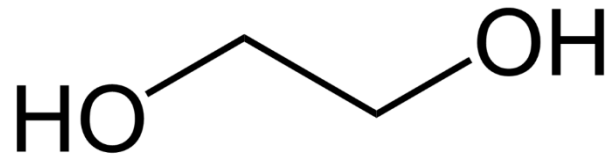
- Fomepizole هو مثبط ADH الذي يمنع بشكل فعال عملية استقلاب الميتانول ويقلل من تحويل الكحول إلى الفورمالديهايد وحمض الفورميك

- إعطاء الإيثانول يفرض أيضا منافسة الكحول على ADH ، وبالتالي تحويل الاستقلاب بعيدا عن الميتانول

- Folic or folinic acid حمض الفوليك أو حمض الفولينيك قد يعزز من تحويل الفورمات إلى ثاني أكسيد الكربون والماء

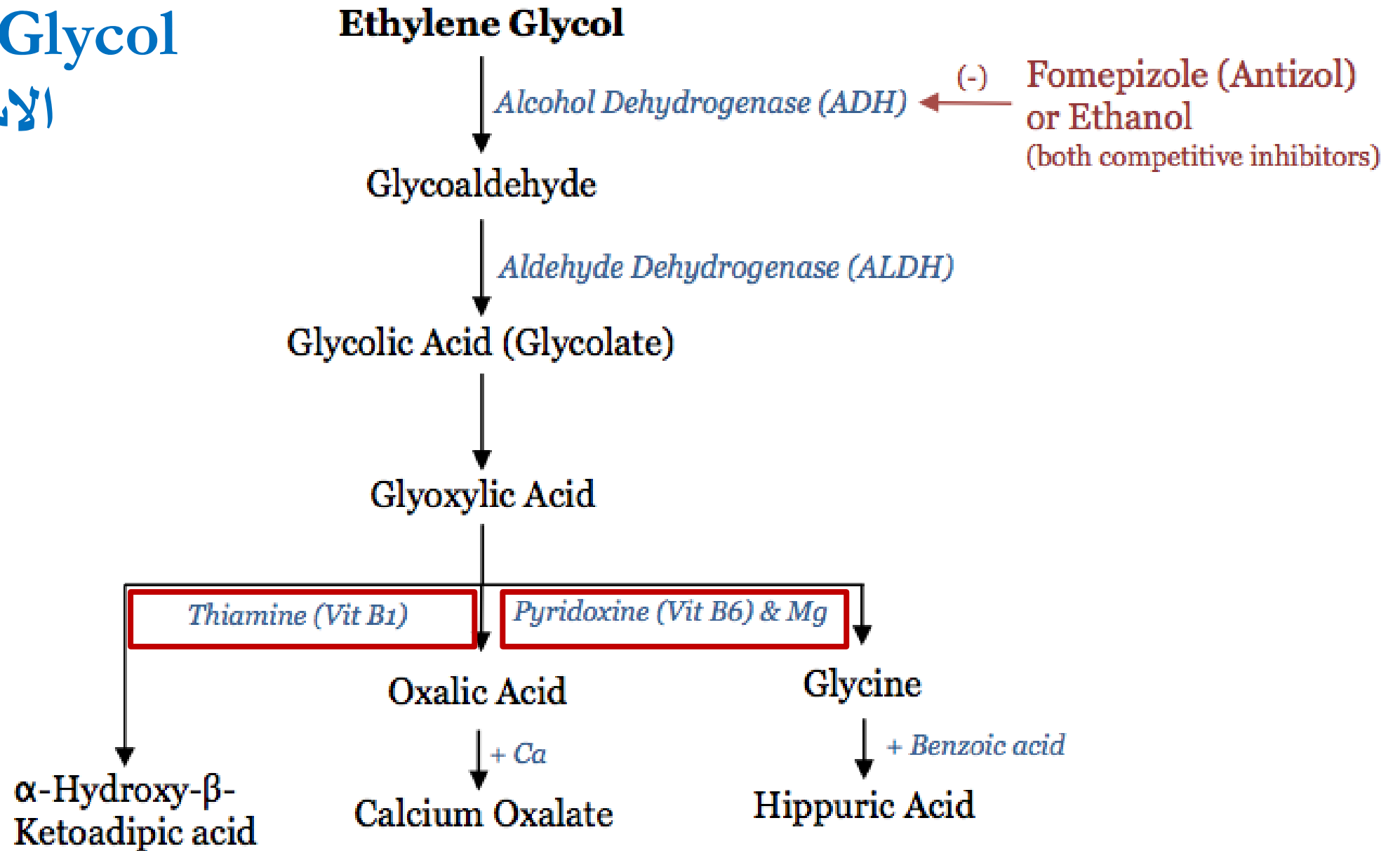
سمية الإيثيلين غليكول Ethylene glycol

- مانع تجمد في السيارات
- له طعم حلو
- تسبب مستقلبته حماض استقلابي وفشل كلوي والموت

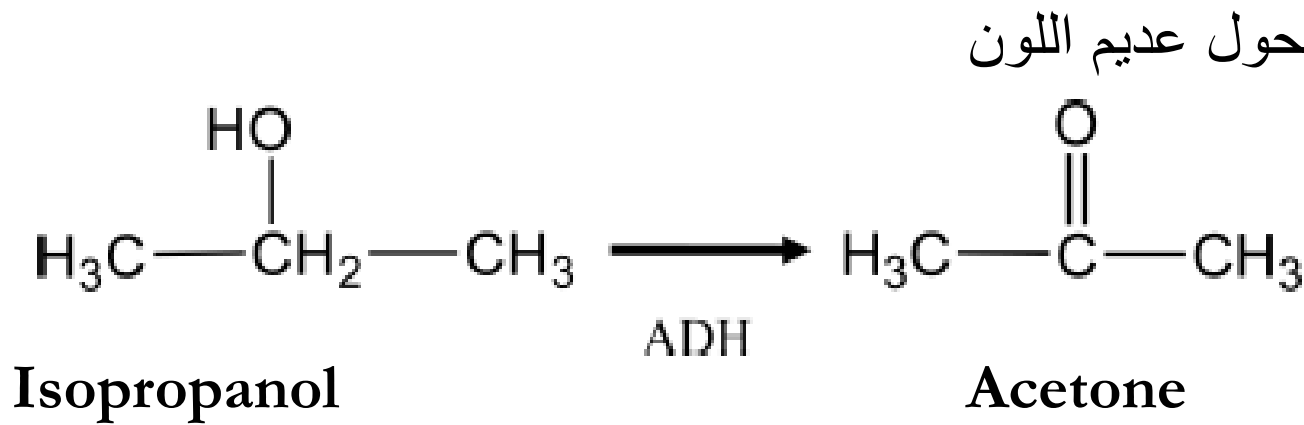


Ethylene Glycol

الاستقلاب



سمية الإيزوبروبانول Isopropanol



■ الأيزوبروبانول (كحول الأيزوبروبيل) عبارة عن كحول عديم اللون ومتطاير ذو رائحة فواكه وطعم مرير قليلاً

■ يتم استقلابه إلى الأسيتون

■ لأنه لا يمكن تحويل الأسيتون إلى حمض ، فإن تسمم الأيزوبروبانول لا ينتج عنه حمض استقلابي ومع ذلك ، فتثبيط الجهاز العصبي المركزي قوي وسام أكثر من الإيثانول