التسمم بالكحول الاتيلي (Ethanol intoxication)

أ.د علا مصطفى

1-التأثيرات السامة للمحلات و الأبخرة (Toxic effects of solvants and vapors)

ان كلمة محل Solvant تعود الى فئة من المواد العضوية التي تختلف بخواصها الفيزيائية و الكيميائية (lipophilicity, volatility,....). يلعب قياس الجزيئة دورا في هذه الخواص حيث تزداد الخواص المحبة للدسم مع تزايد عدد ذرات الكربون او الهالوجين و بالمقابل يتناقص التطاير.

تستخدم المحلات العضوية لحل أو بعثرة المواد الغير منحلة في الماء و غالبا ما تكون أحد مكونات بعض المنتجات(الدهانات, الحبر, الأصبغة, المواد اللاصقة) مع استعمالات أخرى كوسائط في اصطناع المواد الكيميائية أو كوقود أو كمواد مضافة له.

يتم تصنيف المحلات على أساس بنيتها الجزيئية أو المجموعات الوظيفية الموجودة فيها:

- *الهيدروكربونات الاليفاتية*
- *الهيدروكربونات العطرية*
- *الكحولات*
- *الايترات*
- *الاسترات و الاسيتات*
- *أميدات و أمينات*
- *الدهيدات*
- *كيتونات*

العوامل التي تحدد درجة السمية التي يسببها المحل:

- الخواص الفيزيائية الكيميائية (الانحلالية بالدسم,التطاير)
- البنية الكيميائية: - عدد ذرات الكربون المتواجدة في بنية المركب (molecular size)
  - نوعية الروابط: مشبعة أو غير مشبعة (احادية, ثنائية, ثلاثية)

- شكل السلسلة : خطية, متفرعة, حلقية.
- نوع المجموعة الوظيفية

على سبيل المثال, إن المركبات الهيدروكربونية ذات الانحلالية العالية بالدسم تكون ذات تأثير مثبط لل CNS (depressant). المركبات الهيدروكربونية الهالوجينية الغير مشبعة أو تمتلك سلسة قصيرة هي مركبات مسرطنة. الأمينات و الأميدات تعمل كمحفزات (sensitizers). الألدهيدات ذات تأثير مخرش (irritating).

يمكن أن يتعرض الإنسان بشكل كبير إلى المحلات في حياته اليومية . مثلا, شخص يعمل في مصنع في تشحيم المعادن (يتعرض الى trichloroethylene و هو محل مسرطن), ثم يخرج من المصنع الى البار المجاورة له و يتناول عدة أقداح من البيرة (التعرض للكحول الاتيلي) و يقوم خلالها بتدخين عدة سجائر (التعرض لل benzene,styrene), بعد ذلك يتوقف عند محطة وقود لتزويد مركبته بالوقود (التعرض ل benzene, toluene, 1.3 butadiene). يشكل شرب الماء أيضاً مصدراً شائعا للتعرض الى المحلات و التسمم بها و السبب يعود الى تفريغ تلك المواد الكيميائية التي تستخدم و تنتج عن الصناعة في المياه الباطنية و المسطحات المائية الكبيرة. من اسباب تواجد هذه المحلات في الماء ايضا اضافة المطهرات كالكلوروفورم (مسرطن).

. يعد الكحول الاتيلي من أكثر المحلات التي يتعرض لها الإنسان. إن نسبة التعرض العالية لهذا المركب لا تعود فقط نتيجة لتواجده في ال gasoline (مزيج من المركبات الهيدروكربونية), في المحلات الصناعية, في المنتجات المنزلية (cosmetics, cleaning) و في العديد من المستحضرات الصيدلانية, و لكن لأنه أيضاً المادة الفعالة فيما يعرف بالمشروبات الروحية (مصدر التسمم الرئيسي و المشكلة السمومية الحقيقية). إن استهلاك المشروبات الكحولية تتسبب في السكر ivresse (تسمم حاد) و لدى تناولها لفترات طويلة تنشأ ظاهرة الادمان الكحولي او الكحولية alcoholism (تسمم مزمن) .

ينتج الايتانول اوالكحول باللغة الدارجة المتواجد في المشروبات الروحية عن التخمر اللاهوائي للسكاكر الموجودة في الفواكه و الحبوب. و هنا يجب التمييز بين مشروبات التخمير حيث نسبة الكحول لا تتجاوز 12% في وسط التخمر كالنبيذ و البيرة و بين مشروبات التقطير التي يتم الحصول عليه بإجراء عملية تقطير إضافية لأوساط التخمر السابقة بحيث يزداد تراكيز الكحول في القطارة ليصل الى 60% كما هو الحال في الويسكي و الفودكا و العرق.

إن التأثيرات السمية للكحول أقل أهمية أو خطورة على الشخص المتسمم إذا ما تم مقارنتها بالأذيات الناتجة عن الخلل النفسي و الحركي (psychomotor impairment) الذي يتسبب فيه الكحول . على سبيل المثال القيادة تحت تأثير الكحول (driving under the influence of alcohol) تقود الى ملايين الحوادث سنويا و التي قد تودي بحياة الكثير من الأشخاص, إضافة الى التصرفات المشينة و الخطيرة تصل الى حد الإجرام أحيانا والتي تحصل تحت تأثير الكحول أو في حال حرمان الكحولي من الحصول عليه.

مما يجعل هذه المادة السامة مختلفة عن أي محل آخر يتم مناقشته فموضوع الكحول هو موضوع اجتماعي و اخلاقي و صحي اضافة الى أنه موضوع سمومي و سمومي شرعي.

2- آلية تأثير التسمم الكحولي (mechanism of toxicity)

يعتبر الدماغ العضو الرئيسي المستهدف من قبل الايتانول (أحد السموم المثبطة الجملة العصبية المركزية).

ماهي الآلية التي يؤثر فيها الايتانول على الدماغ؟

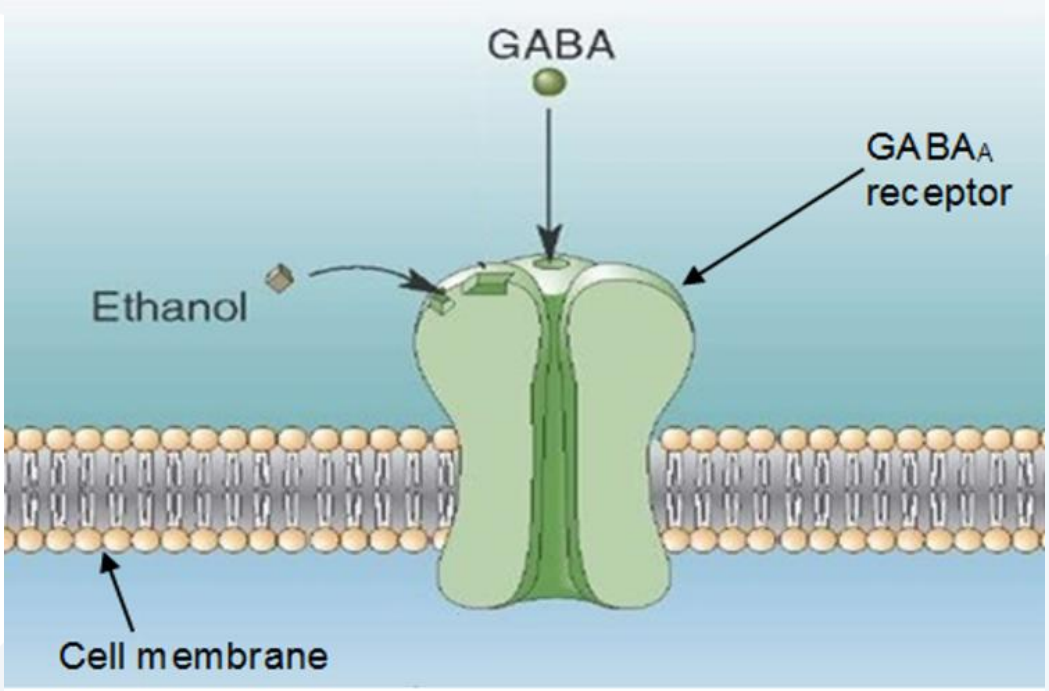
تظهر التأثيرات المرخية أو المثبطة (relaxing effects) للايتانول وفق آليتين:

(1) تثبيط النقل العصبي المحفز لل CNS المعتمد على الغلوتامات NMDA

(2) تنبيه النقل العصبي المثبط للCNS المعتمد على ال GABA (و هي الآلية الرئيسية لعمل الايتانول)

تعمل جزيئات الايتانول على تنبيه مستقبلات $GABA_A$ المتواجدة على أغشية الخلايا العصبية. إن تنبيه هذه المستقبلات تسمح بارتباط الناقل العصبي الدماغي GABA (*Gamma Amino-Butyric Acid*) الذي يعمل على تثبيط قدرة العصبونات على الاستثارة (excitation) كاستجابة لإشارات تتلقاها من الخلايا المجاورة. إن هذه الفعالية المثبطة لعمل العصبونات التي تتمتع بها ال GABA يجعل من الخلايا المحررة لهذا الناقل العصبي ذات أهمية كبيرة في عمل الدماغ و كذلك الأمر للمركبات التي تعمل على تنبيه مستقبلاته كماهو الحال لدى الايتانول.

يعمل الايتانول على تنبيه مستقبلات ال GABA من خلال الارتباط مع جيوب خاصة له (specific pokets) تتواجد على سطح المستقبل. نتيجة لهذا الارتباط يحدث تغييرات تحت وحدية في شكل المستقبل (subtly changes) مما يسمح لجزيئات ال GABA بالارتباط مع المستقبل و تفعيله.



لدى شرب الكحول يصبح لدينا العديد من الخلايا العصبية المتثبطة نتيجة تنبيه مستقبلات غابا بالايتانول, الأمر الذي يتسبب في انخفاض استجابة مناطق الدماغ للمؤثرات التي تتلقاها من الاعضاء المختلفة كالشعور بالالم لدى حدوث جرح في الجلد على سبيل المثال و هكذا

و من هنا يأتي السبب في تنوع الأعراض الناجمة عن تناول الكحول تبعا لمناطق الدماغ المتأثرة ..... مع العلم أنه كلما زاد تركيز الكحول في الدم كلما زادت المساحة المتأثرة في الدماغ كلما كان طيف التأثيرات أكبر و أشد.

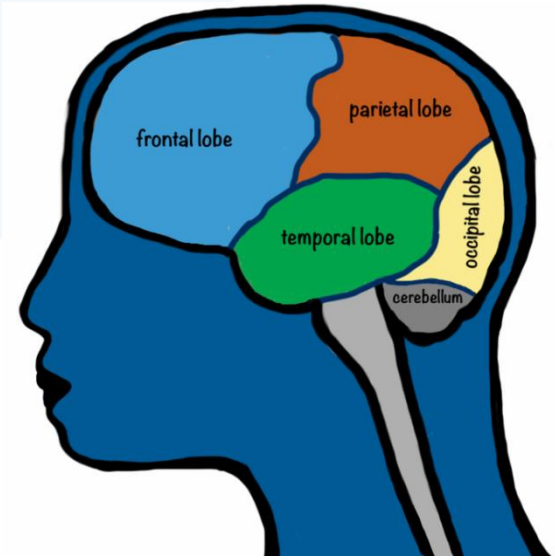
3-سمات التسمم الحاد بالايتانول (Characteristics of acute toxicity)

التأثير المثبط للايتانول على الجملة العصبية المركزية يكون متناسب مع تراكيزه الدموية و يتم بالتدريج حيث يبدأ من القشرة cortex و ينتهي باللب medulla .

- لدى التراكيز االدموية المنخفضة للكحول (**100 mg/dL; 0.10%**): أول منطقة متأثرة في الدماغ هي الفص الجبهي (**frontal lobe**) والذي يتسبب في مجموعة من الأعراض الخفيفة (**Mild**) و تتضمن:

شعور بالاسترخاء و النشوة , نقص في الانتباه, ضعف في المحاكمة العقلية, تراجع في زمن الارتكاس و زيادة ثقة في النفس (عادة تكون هذه التأثيرات مرغوب بها)

- لدى الاستمرار في شرب الكحول بحيث يزداد تركيزه في الدم (**200 mg/dL; 0.20%**) فإن تأثيراته تمتد لتشمل مناطق أخرى من الدماغ وهي الفص الجداري (**parietal lobe**) و تكون من النمط المتوسط (**Moderate**) و تشمل:تراجع في المهارات الحركية و الاستجابة الحسية, خلل في الذاكرة و الفهم, اضطراب في المشاعر, ارتعاشات و ترنح.
- عندما تصل التراكيز الى (**300 mg/dL; 0.30%**), يتأثر الفص القفوي (**occipital lobe**) و المخيخ (**cerebellum**) و تكون الأعراض من النمط الحاد أو الخطير (**severe**). يتأثر المخيخ بشكل كبير بالكحول لغناه بالمستقبلات $GABA_A$ وبما أنه يلعب دور رئيسيا في التناسق الحركي coordinating movement فإن أذية هذه المنطقة يجعل من الشخص غير قادر على التحكم بحركات العين, حركة الشفاه و اللسان الضرورية للكلام, التقدير الدقيق للمسافة التي تبعد عنه الأشياء. مما يجعل من سمات المتسمم في هذا الطور الحاد آنه سريع الكلام, ذو مشية مميزة مترنحة غير متزنة, و عدم القدرة على الامساك بالاشياء بشكل صحيح (يطلب من الأشخاص الذي يشك بتناولهم الكحول بالمشي على خط مستقيم, رأرأة العينين أفقيا, الامساك بالأنف). يكون الشخص في حالة السكر لدى التراكيز (200-300)
- لدى تناول الكحول بكميات كبيرة ووصوله الى تراكيز قاتلة في الدم (**LD_{50} = 450 to 500 mg/dL; about 0.45% to 0.50%**) تتأثر منطقة اللب **medulla** (مهمتها الحفاظ على الوظائف الحيوية الرئيسية كالوظائف القلبية و التنفسية) مما يؤدي إلى ظهور أعراض (**Coma**) فقد الوعي مع تثبيط للتنفس, هبوط وعائي محيطي و الدخول في غيبوبة. عادة مايحدث الموت بسبب التثبيط التنفسي الحاصل.



4-تدبير التسمم الحاد (management of acute toxicity)

لا يوجد معالجة نوعية للتسمم الحاد بالكحول حيث يتم معالجة المريض عرضياً (معالجة الأعراض) و مراقبته حتى يتم استقلاب كامل كمية الكحول المتناولة. و يمكن أن تتضمن المعالجة النقاط التالية:

- يجب الانتباه الى ال ABC (airway, blood, circulation) و اجراء تنبيب هوائي عند اللزوم, معالجة هبوط الضغط باعطاء مقلدات الودي كال isoprenaline
- مراقبة سكر الدم و اعطاء الغلوكوز في حال وجود نقص في السكر hypoglycemia
- في حال الحماض الاستقلابي يتم الحقن بمحلول بيكربونات الصوديوم
- غالبا ما يعاني الشخص الكحولي من سوء التغذية و نقص في المكونات الغذائية الاساسية لذلك يتم اعطاؤه magnesium, thiamin, pyridoxine, vitamins K and C potassium:
- في حالات الهياج و الرجفان و الارتعاش يتم اعطاء مضادات القلق كالبنزوديازبينات
- في حالات اضطرابات الوعي و التوازن لدى الشخص الثمل يتم مشاركة فيتامين B6 مع ال magnesium و تعطى هذه المشاركة وريديا.
- في حال دخول الشخص في ال Coma يتم تأمين التدفئة و التهوية الجيدة مع العمل على استقرار العلامات الحيوية ABC (airway, blood, circulation)
- Hemodialysis: وهو اجراء غير روتيني لتدبير التسمم و يتم اللجوء اليه في حالات التسمم الشديدة بالكحول عندما يصل تركيزه في الدم الى 0.45% (450 mg/dl) او في حال اصابة الكبد بأذية شديدة.

تكون وحدة الدياليز الدموية اشبه بالكلية الصناعية حيث يتم ادخال قسطرتين في الوريد الفخذي (البعد بينهما 2 انش) . يتم ضخ الدم من أحد القسطرتين من خلال dialysis unite , يعبر غشاء نصف نفوذ, و من ثم يعود الى الجسم عبر القثطرة الثانية. يستمر هذا الاجراء لعدة ساعات (6-8). يتم انتقال المركبات الكيميائية المنحلة (هنا الكحول) و المتواجدة في الدم الى سائل الديلزة (dialysis solution) عبر الغشاء النصف نفوذ. تتم عملية انتقال المركبات من

وسط (الدم) الى آخر (سائل الديلزة) نتيجة الاختلاف في الضغط الحلولي و تركيز المواد و هي احد الاستراتيجيات المتبعة في تصفية السموم.

4-التسمم المزمن أو الكحولية Chronic intoxication

وينتج عن التناول المتكرر و المزمن للكحول, و يتظاهر بظاهرة الادمان و أذيات عضوية أخرى:

4-1 أذيات الأعضاء:

- الأذية العصبية: التهاب أعصاب متعدد, ضمور في الخلايا الدماغية و ارتعاش في اليدين و يسمى بالرجفة الكحولية
- الأذية الكبدية: حيث تبدأ الأذيات العكوسة كتشحم الكبد و هي ارتفاع في الشحوم الثلاثية و ال vldl نتيجة الاضطرابات الاستقلابية التي يسببها الكحول. في حال استمرت الأذية بالشرب المستمر للكحول تتحول الإصابة العكوسة الى اذاتيات غير عكوسة كتليف و تشمع الكبد
- الأذية الهضمية: تزداد نسبة حدوث سرطانات المري و المعدة و الكولون لدى الكحوليين و خصوصا اذا ترافق ذلك مع التدخين. كماأن التهاب البنكرياس أمر شائع. أما الكبد فهو من أكثر الأعضاء تأذياً بالادمان الكحولي حيث يتعرض الكبد الى حالة من التشحم steatosis و الالتهاب hepatitis و هي إمراضيات تتطور مع الوقت الى تليف الكبد fibrosis و من ثم تشمع الكبد cirrhosis (المرحلة المتطورة من التليف)
- الأذية القلبية الوعائية: اعتلال عضلة القلب و ارتفاع الضغط الشرياني
- يعاني الرجال الكحوليون من قلة الانجاب أما عند النساء الكحوليات فتزداد نسبة الإجهاض و نقص في أوزان الأجنة و امكانية الاصابة بمتلازمة الكحول الجنينية (تتظاهر باصابة الطفل بتخلف عقلي مع صغر في الدماغ و تأخر في النمو, إضافة الى شذوذات قلبية خلقية (فتحة بين الاذينين او البطينين))

4-2الاعتماد , التحمل, الانسحاب

4-2-1الادمان او الاعتماد الكحولي Alcohol dependence

عادة ما يكون الدماغ في حالة تنبيه دائمة تدفع الانسان الى تكرار الافعال التي تؤمن له سعادة او ما يسمى بالمعاوضة reward. لدى حصول الدماغ على ما يحتاج اليه يتفعل نظام المعاوضة او ال reward system من خلال زيادة تحرر الدوبامين الذي يؤثر على مستقبلاته ويتولد معه الشعور بالراحة و الرضى و السعادة euphoria و ال satisfication لدى تناول الانسان او ممارسته لاحتياجاته الطبيعة كالطعام او الحاجة للتكاثر يتم تفعيل نظام المعاوضة و تحرير للدوبامين ضمن الحدود الطبيعية و هو الذي يعطي الشعور بالشبع او الرضى و غير ذلك. و لدى انخفاض مستويات الدوبامين تعود و تتولد الحاجة من جديد لدى الدماغ لاعادة تفعيل هذا النظام و بالتالي إعادة تولد الرغبة في الحصول على المحفز الطبيعي.

في حال تناول مركب من المركبات التي تزيد من تحرر الدوبامين فان الزيادة في الدوبامين تفوق تلك التي تسببها المحفزات الطبيعية كالطعام من الضعف ل 10 أضعاف حيث يحدث فرط في استثارة النظام المعاوض مترافقة مع شعور كبير بالنشوة . و يعزز الرغبة لدى الدماغ باعادة تناول العقار مرة أخرى.

يعمل الكحول على زيادة مستويات الدوبامين بطريقة غير مباشرة من خلال تنبيهه للمستقبلات المورفينية (يزيد نسبة الأفيونات الداخلية (endrophins) التي تعمل كمحفزات لهذه المستقبلات). الدوبامين هو الذي يسبب التعود او الادمان . لدى انخفاض مستويات الدوبامين في الدماغ تتولد الحاجة لديه لتناول الكحول من جديد للحصول على التاثيرات المعاوضة و التي تتمثل بالنشوة و السعادة مما يدفع الشخص الى تناول الكحول باستمرار هكذا حتى يتولد الاعتماد الجسدي على هذا العقار.

2-2-4ظاهرة التحمل للكحول:"tolerance to alcohol"

عندما يتعرض الجسم أو الدماغ بشكل منتظم إلى الكحول لوقت طويل من الوقت, تحدث بعض التغييرات لمساعدة الجسم على التأقلم على وجود الكحول. و يتم هذا التأقلم على صعيدين:

1- الكبد: إن الازدياد في معدل الاستقلاب الكحولي لدى ال heavy drinkers من خلال تفعيل عدد كبير من الأنزيمات (انظر فقرة استقلاب الكحول) يؤدي إلى اختفاء الكحول سريعاً من الدم و بالتالي يحتاج الكحوليين لشرب كمية أكبر من الكحول للحصول على نفس التأثير.

2- الدماغ: عندما يتعرض جهاز النقل العصبي في الدماغ لكميات كبيرة من الكحول, يتأقلم هذا الجهاز على وجود الكحول. حيث أنه يعمل على كبح وظيفة جهاز النقل العصبي من خلال تأثيره على مستقبلات ال GABA مسبباً النعاس و تناقص في الإدراك و التنبه. لدى التعرض المزمن للكحول فإن نظام ال GABA يتأقلم (ترتفع عتبة التنبه للمستقبلات) ممايؤدي إلى انخفاض في شدة التأثيرات (النوم, الاسترخاء) مما يدفع ال heavy drinkers لتناول كميات أكبر من الكحول.

لدى الاستهلاك المزمن للكحول (عدة سنوات) و بكميات كبيرة يحدث ما يسمى ب Reverse tolerance : حيث إن تناول الكحول بكميات كبيرة لفترة طويلة من الزمن يؤدي إلى تراكم الشحوم في الكبد و تأذي الأنسجة مما ينعكس على أداء الكبد و قدرته على استقلاب الكحول الذي تزداد معدلاته في الدم حتى في حال تناول كميات قليلة منه مؤديا لظهور أعراض تسمم حادة.

3-2-4متلازمة الانسحاب: "withdrawal syndrome"

لدى انخفاض مستوى الدوبامين يرسل الدماغ الى الجسم اشارات انه بحاجة للكحول و في حال لم يتم الحصول عليه تظهر أعراض فيزيولوجية قد تكون خطيرة . هذه الأعراض تدعى بمتلازمة الحرمان أو الانسحاب

يكون ظهور الاعراض في وقت مبكر (يمكن أن تبدا قبل طرح كامل كمية الكحول من الجسم) و التي تبدأ بارتعاش الاطراف او الرجفان و هو العرض الاكثر تميزا و قد يبدأ في الفترة التي يتم فيها تناول الكحول و يكون مترافقا مع : ارتفاع درجة الحرارة و تعرق غثيان و اقياء , قهم, تسرع في القلب مع ارتفاع في الضغط .

اما بالنسبة للحالة العصبية فيدخل الشخص في حالة من الاحباط و الاكتئاب و في حال عدم حصول الشخص الكحولي على جرعته من الكحول فإنه يصاب بقلق و هياج شديدين

ليدخل في الطور الثاني الذي يمتاز باختلاجات و هلوسات خطيرة و التي تبدأ بعد 24 ساعة عن التوقف عن تناول الكحول grand (convulsion and hallucination)

بدءا من اليوم 3 الى 5 بعد السحب يظهر ما يسمى بالهذيان الارتعاشي

(Delirium tremens) و هو اخطر الاعراض. الهذيان الارتعاشي هو نوبة حادة من الهذيان التي تسببها عادةً الانقطاع عن شرب الكحول بعد الادمان عليه لمدة زمنية تتعدى 10 سنوات : اعراضه:

ارتعاش الجسم , تغير الحالة العقلية (التشويش , الارتباك , الهلوسة) , النوم العميق , نقص مدة الانتباه و النشاط , فرط حساسية الضوء , الصوت واللمس , التهيج وتغير المزاج السريع) كل هذه الاعراض تتراجع بعد بضعة ايام يتم فيها التوقف عن العقار

علاج أعراض الانسحاب

في البداية تم استخدام حيوانات التجربة من اجل اختبار عدد من العقاقير المهدئة (التي تعمل بنفس الالية التي يعمل بها الكحول) لمعرفة مدى تأثيرها في تعويض الحرمان من الكحول و بالتالي الحد من الهذيان الارتعاشي الذي يسببه كان على رأس هذه العقاقير التي تم اختبارها البنزوديازبينات و الباربيتورات

وجدوا االتأثير الكبير الذي تمتلكه هذه العقاقير في الحد من حالات الهياج و الاختلاجات التي يسببها سحب الايتانول مع وجود اختلافات فيما بينها

الباربيتورات و البنزوديازبينات الطويلة التأثير (انحلاليتها في الدسم منخفضة نسبيا) يبدأ عملها ببطء قد يحتاج لساعات طويلة و تستمر لوقت طويل. هذه الفئة ا توقف كل اختلاج و كل اضطراب و يكون هذا التأثير دائم

اما القصير الامد انحلاليتها عالية في الدسم تعمل بسرعة و ينتهي مفعولها بسرعة لذلك يكون تاثيرها المثبط للاختلاجات هو تأثير وقتي و سرعان ماتعود أعرض الهجياان و القلق

فبالتالي تم اعتماد المركبات الباربيتورية و البنزوديازبينة المديدة التأثير كاستراتيجية أعلاج اولي

يعتبر كلورديازيبوكسيد (مركب بنزوديازبيني متوسط التأثير) drug of choice و ال ديازيبام alternative drug بسبب: طول نصف عمره الحيوي و تأثيراته الادمانية ضعيفة مقارنة مع الديازيبام.

.يعتبر الديازيبام من العقاقير السرفية التي تسبب الادمان و الانسحاب الذي ينتج عنه يتظاهر بهياج و قلق اشد مما كان عليه قبل العلاج لذلك في حال استخدامه يجب عدم استخدامه فترة طويلة (فقط فترة وجيزة كي لا يسبب الادمان).

ان الجرعة و مدة العلاج تعتمد على شدة الادمان على الكحول و عوامل متعلقة بالأشخاص (الوزن, الجنس, وظائف الكبد,....)

بعد جعل الحالة العصبية بوضع مستقر يتم اعطاء المريض الفيتامينات (B, C) لمعاوضة سوء التغذية المترافق مع سحب الكحول و الادوية التي تحد من تسرع القلب كحاصرات بيتا اضافة الى خافضات الضغط.

5-الحركية السمية (Toxicokinetic)

5-1الامتصاص و التوزع (*absorption and distribution*)

إن الخصائص الفيزيائية الكيميائية للإيتانول (قطبي, وزن جزيئي منخفض, انحلاليته في الدسم و الماء) جعلت من الايتانول جزيئة سهلة الامتصاص و تستطيع عبور الأغشية الخلوية بعملية النقل البسيط.

يشكل الهضم (ingestion) طريق التعرض الشائع للكحول و لكن أيضا يمكن أن يمتص عبر استنشاق الكحول المتطاير أو عبر الجلد.

يبدأ الامتصاص بعد تناول الايتانول فمويا في المعدة و يتم بنسبة ضئيلة لا تتجاوز ال 20% في حين الجزء الأعظمي من الايتانول المتناول يمتص في بداية الأمعاء الدقيقة (80%). بما أن الامتصاص الأعظمي للكحول يتم في الأمعاء الدقيقة فمن الطبيعي أن يتأثر بالعوامل التي تؤخر أو تسرع من الإفراغ المعدي. *من العوامل المؤثرة على الإفراغ المعدي:*

- الطعام: تكون سرعة الامتصاص عظمى (يزداد الإفراغ المعدي) عندما تكون المعدة فارغة حيث تتم في فترة تتراوح من 1-2 ساعة, إلا أن هذه الفترة تطول لتصبح 6 ساعات لدى وجود الطعام. اضافة الى وجود الطعام فإن نوع الطعام يؤثر أيضا فالأطعمة الدسمة تؤخر من عملية الإفراغ المعدي
- كمية, تركيز و تركيب المشروب الكحولي: يكون الامتصاص الاسرع في حال كان تركيز المشروب الكحولي (20-30%) . بالمقابل يتناقص الإفراغ و بالتالي سرعة الامتصاص في حال احتواء المشروب على تراكيز عالية من الكحول كالويسكي (تراكيز الكحول العالية تتسبب في تخريش موضعي للمعدة و تشنج في مصرة البواب). في حال كان محتوى المشروب من الكحول منخفض كالبيرة(2-13%) , يكون الامتصاص أكثر بطئاً . المشروبات الكحولية الغازية كالشمبانيا يكون امتصاصها سريعاً بسبب وجود ال CO_2 الذي يحرض على إفراغ المعدة.

بعد الامتصاص ينتشر الكحول في جميع أنسجة و سوائل الجسم (يتوضع بشكل خاص في الأحياز المائية و الأعضاء الأكثر استسقاءاً).

2-5الاستقلاب (*metabolism*)

90-98% من الايتانول الممتص يتم استقلابه في الكبد و جزء ضئيل في الكلية بواسطة الأكسدة الأنزيمية (enzymatic oxidation) .

2-10% يتم إطراحه بدون استقلاب عبر الرئتين (هواء الزفير), الكلية, العرق, اللعاب).

الأكسدة الأنزيمية : يمكن تقسيمها الى مرحلتين:

- المرحلة الأولى: أكسدة الايتانول الى الأسيت ألدهيد,
- المرحلة الثانية: أكسدة الاسيت ألدهيد إلى حمض الخل (acetic acid)

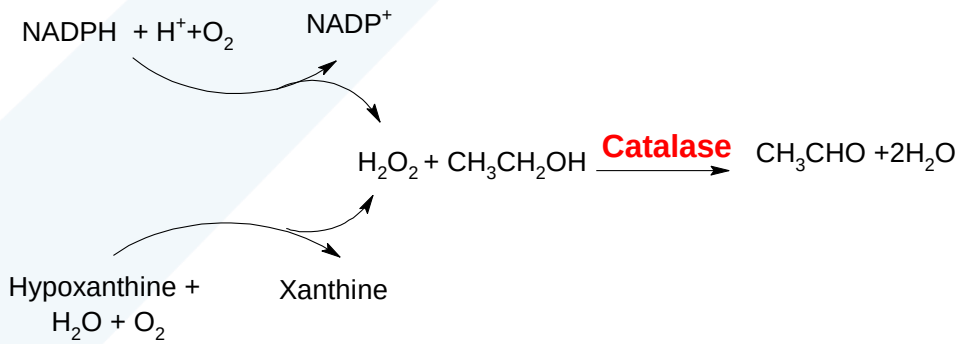
المرحلة الأولى:first step: ethanol oxidation

و تتم هذه المرحلة عبر ثلاث طرق أنزيمية مختلفة:

(1) $CH_3CH_2OH + NAD^+ \xrightarrow{ADH} CH_3CHO + NADH + H^+$

(2) $CH_3CH_2OH + NADPH + H^+ + O_2 \xrightarrow{MEOS} CH_3CHO + NADP^+ + 2H_2O$

(3)



Significant pathways for formation acetaldehyde from ethanol in the liver

Acetaldehyde can be formed from ethanol (1) by alcohol dehydrogenase (ADH) and nicotinamide-adenine dinucleotide (NAD), (2) by the oxygen-requiring microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) which utilizes

reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH)or (3) by catalase, which requires hydrogen peroxide (H_2O_2) produced by NADPH oxidase or xanthine oxidase.

(1) ADH و هو الطريق الرئيسي لأكسدة الايتانول. ADH_S تتواجد في العديد من الأنسجة (المعدة, الرئة, العين) و لكن التركيز الأعظمي لهذه الأنزيمات تتواجد في سيتوبلاسما الخلية الكبدية (hepatocyte) مما يجعل ال ADH الكبدي يلعب الدور الأكبر في أكسدة الايتانول . في حال كانت تراكيز الايتانول منخفضة يتم استقلابها من قبل ال ADH المعدي حيث يتشكل الاسيت الدهيد في المعدة مسببا أذية موضعية مخرشة لمخاطية المعدة.

(2) MEOS و بشكل خاص ال CYP 2E1 (Principal isoform) , تفاعل يحتاج الى الاكسجين. لا يتفعل هذا الطريق الاستقلابي الا في حال استهلاك كميات كبيرة من الكحول.

(3) Catalase و التفاعل الذي يتوسطه يحتاج الى بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) . يتواجد ال H_2O_2 عادة بنسب ضئيلة في الخلية الكبدية مما يجعل هذا التفاعل لا يشكل سوى 10% من استقلاب الايتانول.

المرحلة الثانية: second step: acetaldehyde oxidation

تتم أكسدة الاسيت ألدهيد بواسطة ال ALDH (aldehyde dehydrogenase) المتواجد في ميتوكوندريا الخلية الكبدية و يتحول إلى أسيتات.

تتحول الاسيتات الى acetyl COA الذي يدخل في حلقة كريبس لتوليد الطاقة و ينتج عنها تشكل ال CO2 و الماء.

إن التناول المفرط للكحول يؤدي لزيادة في كمية الاسيتات الناتجة و بالتالي الى ازدياد في ال acetyl COA الذي يستخدم كطليعة لتشكيل الحموض الدسمة و اصطناع الكوليسترول.

ملاحظة:

$$CH_3CH_2OH \underset{}{\overset{ADH}{\rightleftharpoons}} CH_3CHO \xrightarrow{ALDH} CH_3COOH$$

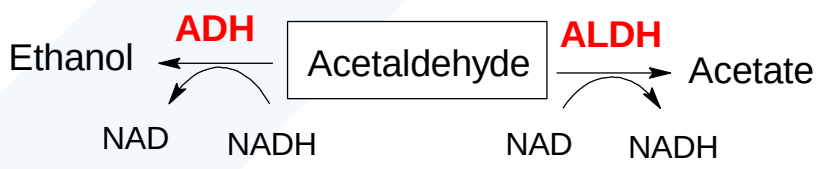
يمكن أن يخضع الاسيت ألدهيد لعملية إرجاع بوجود ال ADH (أنزيم غير نوعي للايتانول) و يتشكل الايتانول فمالذي يحدد المسار الذي يسلكه الاسيت ألدهيد؟

-في حال كان الاسيت ألدهيد ناتج عن أكسدة الايتانول فإن الطريق الذي يسلكه هو الأكسدة oxidation حيث يتم أكسدته بسرعة بواسطة ال ALDH إلى أسيتات و ذلك لأن ال ALDH ذو فعالية تفوق ال ADH ب 4-5 مرات.

$$CH_3CHO \xrightarrow{ALDH} CH_3COOH$$

Fate of ethanol-derived acetaldehyde is oxidation (the only significant route of elimination)

-في حال كان الاسيت الدهيد غير ناتج عن استقلاب الكحول . يمكن أن يتشكل الاسيت الدهيد في الجسم في العديد من العمليات الاستقلابية الوسيطية (مثل انقسام ال threonine الى glycin و acetaldehyde, او ينتج عن نزع الكربوكسيل من البيروفات,....) كما يدخل في تركيب دخان السجائر (يدخل الرئة بمعدل(20 g/min), و يمكن التعرض للمركب بشكل عرضي حيث له استخدامات صناعية (محل , اصطناع كيميائي). يخضع الاسيت الدهيد لعملية أكسدة (يعطي أسيتات) و إرجاع (يعطي إيتانول) في ان واحد . حيث يعاد استخدام ال NADH الناتج عن أكسدته في عملية إرجاعه الى الايتانول.



ملاحظة الاسيت ألدهيد:

إن سمية الاسيت الدهيد تفوق الايتانول ب 20 -10 مرة و ذلك يعود لاحتوائه على الوظيفة الالدهيدية ذات الفعالية الكيميائية العالية . التسمم بالاسيت ألدهيد موضوع سمي آخر لسنا بوارد الحديث عنه هنا إلا أنه لابد من ذكر دوره في الآثار التي يسببها الكحول لدى تناوله بكميات كبيرة و لفترة طويلة (الادمان, أذية الكبد, اعتلال عضلة القلب). اضافة الى الدور الذي يلعبه في النفور من الكحول. نكتفي بذكر عدة نقاط تتعلق بالاسيت الدهيد الناتج عن استقلاب الكحول:

6- الاختلاقات للعرقية المؤثرة على استقلاب

يبدي الاسيويون و الهنود الحمر في القارة الامريكية تحمل أقل للكحول مع ارتفاع في نسبة الاسيت الدهيد .

تتسبب مستويات الاسيت الدهيد المرتفعة بظاهرة ال flushing و هو توسع وعائي للشعيرات المحيطية في الوجه vasodilation of peripheral capillaries in the face

إن ال ADH الغير طبيعي (atypical ADH) ذو الفعالية التأكسدية العالية, و الذي هو شائع وجوده لدى اليابانيين , يتسبب في تشكل كميات كبيرة من الاسيت ألدهيد التي تؤدي الى ال flushing هذا ما يفسر الارتفاع في نسبة ال flushing التي يتم رؤيتها لدى اليابانيين و الاسيويين عموماً.

(تتشكل االكميات الكبيرة من الاسيت الدهيد خلال الدقائق الاولى من اكسدة الايتانول حيث تعطي تأثير ال flushing و من ثم تخضع بدورها للأكسدة بواسطة الأنزيم الخاص بها).

تم الاستفادة من تأثير ال flushing للاسيت الدهيد في تصنيع مركبات تعمل على الارتفاع في نسبة الاسيت الدهيد بغرض النفور من الكحول (aversion to alcohol) و تم اقتراحها كاستراتيجية مساعدة في علاج الكحولية.

7-المركبات المسببة للنفور من الكحول

و أهم هذه المركبات ال(Antabuse®) disulfiram و ال (Temposil®) calcium carbamide التي تعمل على تثبيط الأنزيم المسؤول عن استقلاب الاسيت الدهيد و المتواجد في الميتوكوندريا (ALDH) مما يؤدي الى تراكمه في الجسم .

لدى شرب الكحول بعد تناول أحد هذه العقاقير تتولد علامات (signs) أهمها:

- التوهج في الوجه و الرقبة (flushing of the face and neck)
- توسع الأوعية الدموية (dilation of scleral blood vessels)
- خفقان (palpitation)

- ضيق تنفس (dyspnea)
- اقياء (nausea) و قلق (anxiety)

تترافق هذه العلامات مع أعراض سريرية (clinical manifestations):

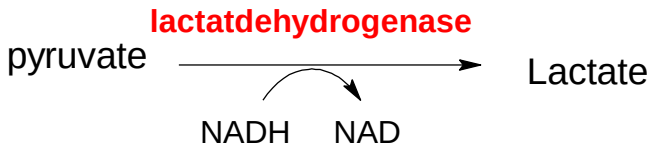
- انخفاض في الضغط الشرياني
- ارتفاع في معدل التنفس و معدل نبض القلب
- في الحالات الشديدة: اقياء هبوط شديد في الضغط و قد تصل الى الموت

مما يستدعي أخذ الحذر و الحيطة لدى أخذ هذه المركبات للحصول على التأثيرات المرجوة منها و تجنب أي تأثيرات تهدد الحياة. عادة تستمر الأعراض الناتجة عن alcohol-disulfiram reaction مدة ثلاث ساعات و من ثم يعود ال ALDH يعمل بشكل طبيعي.

8-آثار التسمم الكحولي على العمليات الاستقلابية (metabolic effects of ethanol intoxication)

ينتج عن استقلاب الكحول تشكل كمية كبيرة من ال NADH و نضوب في ال NAD في السيتوبلاسما و الميتوكوندريا مؤدياً إلى انخفاض في العمليات الاستقلابية الأخرى المتواجدة في الكبد و المعتمدة على NAD/NADH :

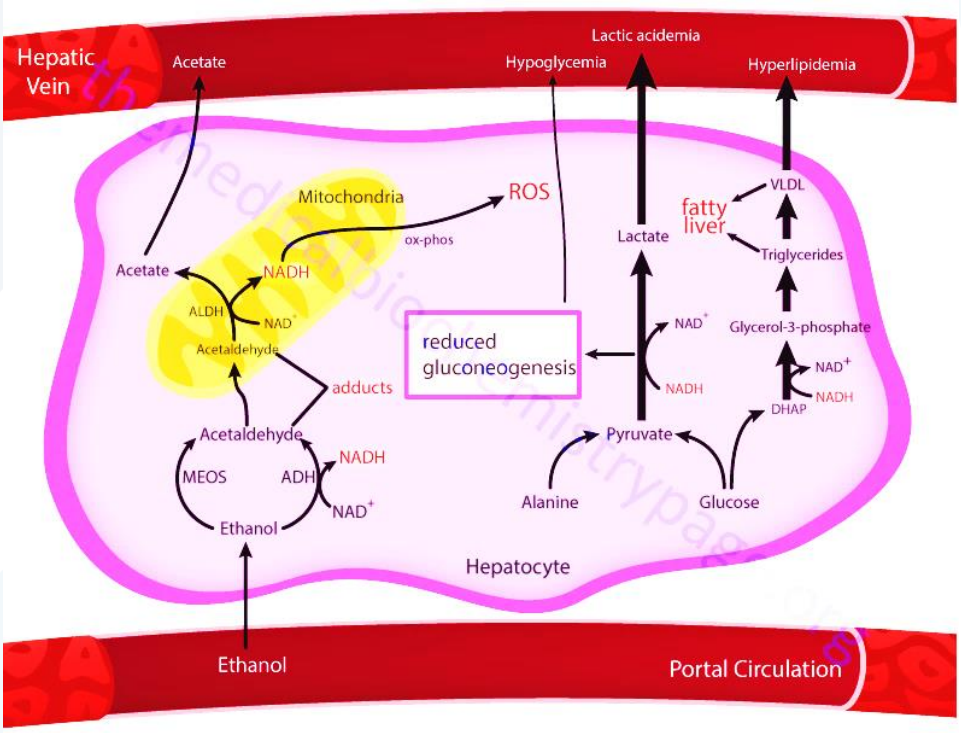
1- تثبيط اصطناع السكر (gluconeogenesis): الاستقلاب الحاد أو المزمن للكحول يسبب خللا في اصطناع السكر من خلال الارتفاع في تشكل ال NADH الذي يقوم بتحويل البيروفات (ناجم عن تحلل السكر) الى لاكتات (بواسطة أنزيم lactatdehydrogenase) و عدم القدرة على تحول اللاكتات الى بيروفات التي تشكل العامل الرئيسي في عملية اصطناع السكر.



الازدياد في تشكل اللاكتات و انتقاله إلى الدم يؤدي الى الحماض اللبني (lactic acidemia) و انخفاض في طرح حمض البول (داء نقرس لدى الكحوليين المزمنين).

2- تثبيط أكسدة الحموض الدسمة (fatty acids oxidation) و زيادة في اصطناع الدسم (التري غليسيريدات و VLDL) بدءاً من مركبات كربونية ناجمة عن تحلل السكر (DHAP: Dihydroxyacetone phosphate): الاستقلاب المزمن للكحول يسبب أذية في الكبد (fatty liver syndrome "hepatic steatosis)

3- ارتفاع في نسبة تشكل الجذور الحرة الاكسجينية (ROS): إن ارتفاع نسبة ال NADH في الميتوكوندريا يسبب تعطيل في عمل بعض الانزيمات التي تعمل على نزع سمية الجذور الحرة التي تتسبب بما يسمى (mitochondrial stress) و التي تؤدي إلى موت الخلية الكبدية.



انتهت المحاضرة