

التسمم بالكحول المتيلي و الايزوبروبيلي والاتيلين غليكول

أ.د علا مصطفى

الميتانول

يشكل الميتانول او غول الخشب (تم الحصول عليه لأول مرة من تقطير الخشب) و الذي يعرف بالكاربينول مادة ذات أهمية كبيرة من حيث مجالات استخداماتها الواسعة و من حيث التسممات التي يسببها.

1-استخدامات الميتانول (مصادر وكيفية التسمم بالميتانول):

يستخدم بشكل واسع في مجال الصناعة و في مجال مستحضرات التنظيف (محل جيد للملونات و المواد الراتنجية و البلاستيكية, الدهان, مضاد تجمد) كما يستخدم في مجال الاصطناع الكيميائي للفورم الدهيد و حمض النمل (يتفاعل مع المؤكسدات مثل برمنغنات و بيكرومات البوتاسيوم ليعطي الالدهيد و الحمض الموافقين). مما يجعله سببا لتسممات حادة يصاب بها العاملين في الصناعة عن طريق استنشاق الأبخرة (درجة غليان C 64.5) و نادرة التسممات التي تحدث عبر الجلد.

إلا أن المشكلة الحقيقية للتسمم بالميتانول هي التسممات العرضية أو القصدية عبر السبيل الهضمي حيث أن الكثير من المستحضرات تحتوي على الميتانول نظرا لقابليته للانحلال في الماء و الايتانول و الاسيتون و البنزين و الايتر مثل الكحول الممسوخ (ايتانول+ميتانول+أسيتون) المستخدم في المصابيح الكحولية غير أن أكثر حالات التسمم العرضية تكرارا فهي ناتجة عن تناول المشروبات الروحية المغشوشة بنسبة عالية من الميتانول . تتراوح الجرعة القاتلة بين 30 و 250 مل عبر الهضم.

2-الحركية السمية للميتانول (toxicokinetics of ingestion)

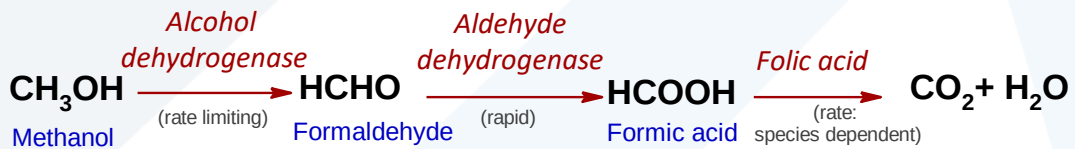
1-2 التوزع و الامتصاص Absorption and Distribution

السبيل الرئيسي لحدوث التسمم بالميتانول هو السبيل الهضمي حيث يتم امتصاصه بسهولة عبر الجهاز الهضمي ليصل إلى أعلى معدل بلاسمي له خلال 30-90 دقيقة بعد التناول. الميتانول , كالايتانول. يتوزع في الجسم في الأحياز المائية (درجة توزعه

في الأنسجة يعتمد على محتواها من الماء). يلاحظ بعد عدة ساعات من وصوله الى الجهاز الهضمي فإن تركيزه في السائل . كما يتواجد بتركيز عالية في الجسم البلوري و 0.6-0.7L/Kg الدم. حجم التوزع للميتانول العصب البصري.

2-2 الاستقلاب و الاطراح Metabolism and Elimination

يتم استقلاب الميتانول بواسطة الأنزيمات الكبدية نفسها التي تستقلب الايتانول (ADH, ALDH). تتم أكسدة الميتانول الى الفورم الدهيد بواسطة ال ADH (rate limiting) الذي يتأكسد بدوره و بسرعة الى حمض النمل (formic acid) بواسطة ال ALDH (rapid). ومن ثم يتأكسد حمض النمل ليعطي $CO_2 + H_2O$ بواسطة نظام أنزيمي معتمد على الفولات (folic acid) (rate: species dependent).



Biochemical pathway for methanol metabolism

تتم عمليات الأكسدة (oxidative pathways) التي تتضمن ال ADH و الطرق المعتمدة على الفولات (-folate) dependent) بمعدل أبطأ بكثير من تلك التي يتوسطها ال ALDH مما يفسر تراكم لحمض النمل في الأنسجة. وجود تراكيز منخفضة من ال tetrahydrofolate في الكبد يؤدي الى إشباع هذا الطريق بسرعة و بالتالي تراكم حمض النمل في الأنسجة.

ملاحظة: بالرغم من تشارك الايتانول و الميتانول بنفس الطريق الاستقلابي الا ان ألفة الايتانول للارتباط ب ADH تفوق الميتانول ب 4 مرات (معدل استقلاب الميتانول بهذا الانزيم أبطأ حوالي $1/7^{\text{th}}$ the rate). بالتالي في حال وجود الكحولين معا فان الايتانول هو الذي يتم استقلابه أولاً.

يتم إطراح جزء من الميتانول من دون استقلاب عبر الكلية (3-10%) و عبر الرئة (10-30%) و لكن الجزء الأكبر منه يطرح بعد استقلابه الى حمض النمل عبر الكلية. .

إن سمية الفورم الدهيد تفوق الميتانول ب 33 مرة أما حمض النمل فسميته تكون أعلى من سمية الميتانول ب 6 مرات.

3- آلية التسمم الحاد بالميتانول (mechanism of toxicity)

بشكل عام يمكن أن يتسبب التسمم بالكحولات (الميتانول، الاثيلين غليكول، دي اثيلين غليكول، بروبيلين غليكول) في ارتفاع الضغط الحلولي في الدم hyperosmolality، إضافة الى حصول حمض استقلابي metabolic acidosis. ينتج عن التسمم بالايزوبروبانول ارتفاع في الحلولية فقط hyperosmolality. في حال عدم علاج هذه الاضطرابات في الوقت المناسب تكون الأذيات الحاصلة غير عكوسة و احيانا قاتلة .

يعود الحمض الاستقلابي الناجم عن التسمم بالميتانول الى:

3-1 تراكم حمض اللبن: يتم تفسير هذا التراكم في اللاكتات (حمض اللبن) بما يلي

3-1-1 تثبيط حمض النمل للسلسلة التنفسية في الميتوكوندريا: يعمل حمض النمل (formate) على الارتباط بالحديد المتواجد في السيتوكروم أكسيداز مسببا تثبيط هذا الانزيم و بالتالي تعطيل دوره في سلسلة التنفس. لدى تثبيط السلسلة

التنفسية تزداد كمية ال pyruvate في السيتوبلازما و التي تتحول بدورها الى lactate

3-1-2 الخلل في استقلاب حمض اللبن بسبب التزايد في معدل $NADH/NAD$

لدى الارتفاع في كمية ال $NADH$ الناجمة عن استقلاب الميتانول تتحفز عملية إرجاع ال pyruvate الى lactate

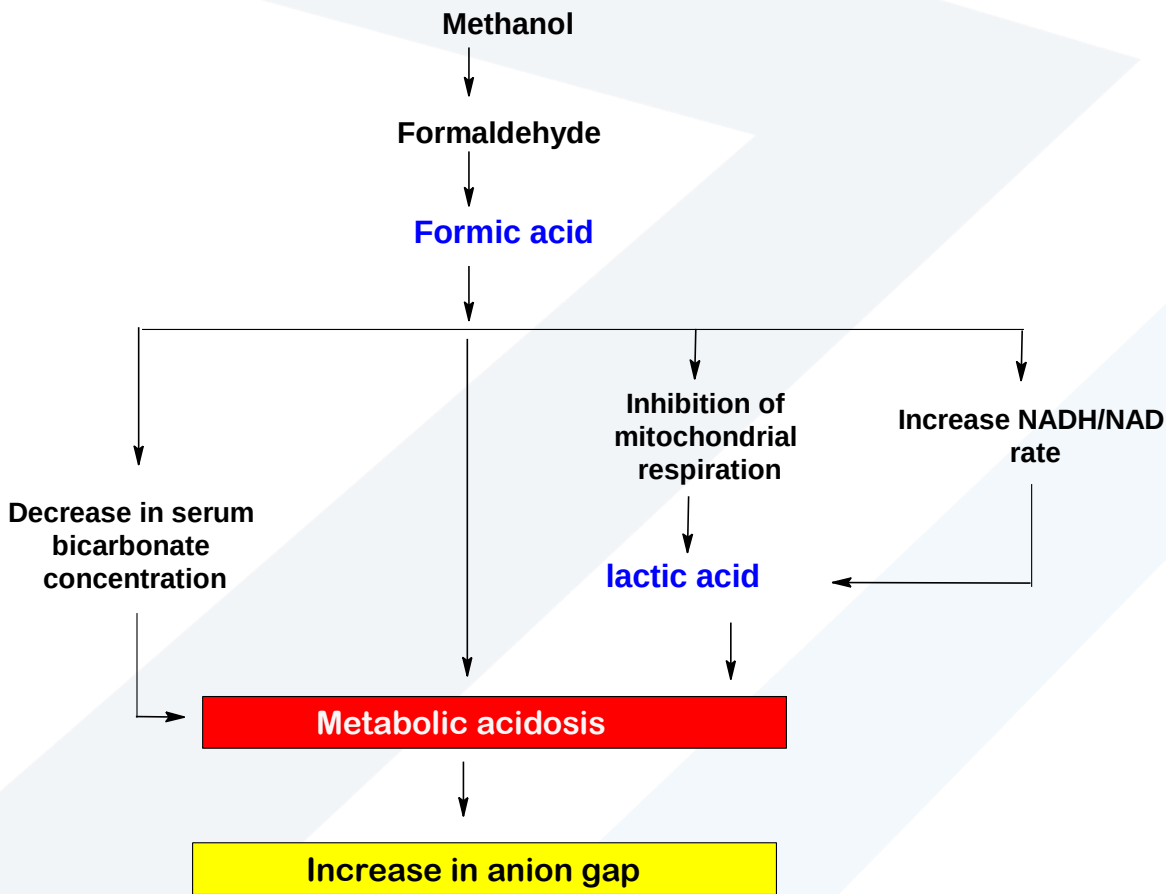
3-2 تراكم حمض النمل

3-3 تناقص في تراكيز بيكربونات الصوديوم البلاسمية

نتيجة لهذا الحمض الاستقلابي يحدث ارتفاع الفجوة الشاردية و هي خلل في التوازن الشاردي بين الشوارد الموجبة و

الشوارد السالبة. تقدر الفجوة الشاردية الطبيعية ب 18m Eq/L و يتم حسابها بالشكل الآتي:

$$\text{normal anion gap} = [Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^{-1}] = 18m \text{ Eq/L}$$



Effect of alcohols on serum osmolality and the osmolal gap

تقدر القيم الطبيعية للحلولية في الدم ب 290-285 mOsm/L و تعود الى وجود الصوديوم و الشوارد المترافقة معه، البيكربونات و الكلور، إضافة الى وجود البولة و الغلوكوز.

يمكن حسابه وفق المعادلة التالية

Serum osmolality (mOsm/L)

$$= 2 \times Na^{+} + \text{blood urea nitrogen} \left(\frac{mg}{dl} \right) / 2.8 \\ + \text{glucose} (mg / dl) / 18$$

يؤدي تراكم المواد ذات الوزن الجزيئي الصغير في السيروم (مثل الكحولات) الى الارتفاع في قيم ال Serum osmolality

osmolal gap (Δ SOsm: mOsm/L) انظر الجدول.

متسببا في حدوث فجوة حلولية:

يأتي الميثانول على رأس قائمة الكحولات التي تسبب في ارتفاع في ال Osmolality و بالتالي ارتفاع في الفجوة الحلولية و من ثم الايتانولو الايزوبروبانولو الاتيلين غليكولو البروبيلين غليكول و اخيرا الدي اتيلين غليكول.

Effect of alcohol on serum osmolality

Compound	Molecular weight	$\Delta SOsm$ (mOsm/L) per 10 mg/dL serum alcohol concentration
Methanol	32.04	3.09
Ethanol	46.07	2.12
isopropanol	60.02	1.66
Ethylene glycol	62.07	1.60
propylene glycol	76.09	1.31
diethylene glycol	106.12	0.90

4-سمات التسمم الحاد (Characteristics of acute toxicity)

1-4 الفيزيولوجيا المرضية

الميثانول بحد ذاته هو مادة مثبطة للجهاز العصبي، أما الفورم الدهيد يتثبت على المجموعات الأمينية المتواجدة في الأنزيمات و يتسبب في تثبيطها، ولقد تم إثبات دوره في إحداث الخلل في الفسفرة التأكسدية في خلايا الشبكية (*in vitro*) و لكن مدة بقاؤه قصيرة في العضوية (*in vivo*) حيث يتم استقلابه بسرعة الى formate مع نصف عمر حيوي في الدم لا يتجاوز ال 1-2 دقيقة ولا تعزى السمية الحقيقية له. إن التشكل السريع لحمض النمل و تراكمه هو المسؤول الأول عن التظاهرات السمية (toxic hallmarks) التي تتبع التعرض الحاد للميثانول و التي تتجلى بشكل رئيسي في:

- الحمض الاستقلابي الحاد (severe metabolic acidosis)
- اضطراب في الرؤية (visual disturbance)
- الإصابة بالعمى الدائم (permanent blindness)

اذن ان حمض النمل هو المسؤول عن الشذوذات المخبرية و السريرية التي تحدث نتيجة التسمم بالميتانول حيث يتسبب في أذية القرص البصري و الحمض الاستقلابي الناتج ذو صلة وثيقة بتركيزه الدموية.

2-4 الموجودات السريرية Clinical findings

- 30 دقيقة- 2 ساعة بعد مرور فترة قصيرة من تناول الميتانول تبدأ آثاره المثبطة للجهاز العصبي و هي آثار السكر الكلاسيكية (النشوة،نعاس، اضطراب، و في الحالات الشديدة اختلاجات و الدخول في غيبوبة). عادة ماتكون هذه الاعراض ليست خطيرة و لا تعطي آثار حادة الا في حال تناول كميات كبيرة من الميتانول.
في حال تناول الكحول (الايثانول) و كان مغشوشا بالميتانول فإن معظم الأعراض الباكرا للتسمم تعود للكحول (في أغلب الأحيان يتم الظن من قبل المسعفين على أنها حالة سكر عادية دون أي شك بالميتانول الذي لا تظهر الأعراض المشخصة له الا بعد 72-96 ساعة من هنا يصعب التشخيص المبكر للتسمم بالميتانول و لا بد عند الشك من إجراء تحليل سمي للكشف عن الايثانول و الميتانول (الأعراض غير مشخصة للتسمم الميتيلي في هذا الطور فقط التحليل هو وسيلة التشخيص الوحيدة).
في حال الشك بتناول الميتانول لوحده يجب اجراء التحاليل السمية بأقصى سرعة حتى في حال غياب الأعراض المميزة للتسمم الميتيلي. لأن الميتانول يستقلب ببطء حتى يعطي حمض النمل المسؤول الرئيسي عن التسمم. إن التشخيص المبكر يسمح بالعلاج السريع و يمنع من حدوث أذيات بصرية و عصبية شديدة التي قد تصبح دائمة.
- بعد مرور فترة من الهجوع (الفترة اللازمة للاستقلاب و تشكل حمض النمل) تغيب فيها الأعراض (asymptomatic latent interval) و تقدر من 6-30 ساعة تظهر أعراض: صداع، دوار و دوخة، ألم معدي معوي حاد، غثيان و اقياء و من الممكن إسهال، آلام ظهر و رطوبة في الأطراف (clammy extremities).
في حال غياب المعالجة تزداد حالة الحمض الاستقلابي مع امكانية حدوث اختلاجات , قصور كلوي, غيبوبة.
تبدأ السمية البصرية ocular toxicity بعد التعرض ب 6-24 ساعة. لدى الفحص يتبين تراجع في حدة البصر و الاستجابة الحدقية (الحدقة ثابتة أو متوسعة لا تستجيب للضوء light reflex).

في عمق العين يلاحظ احتقان في القرص البصري (the optic nerve head) (و هي نقطة دخول العصب البصري الى العين و تدعى بالنقطة العمياء لخلوها من العصي و المخاريط) مع وذمة في الشبكية (retina edema). هذه اللوحة السريرية عادة ماتكون مترافقة مع أذية غير عكوسة للرؤية. في حالات التسمم الخطيرة يحدث تثبيط تنفسي و قلبي تنتهي بالموت. وفي حال نجاة المتسمم من الموت لا ينجو من الأذيات الحاصلة على مستوى الرؤية.

3-4 الموجدات المخبرية Laboratory finding

- اضطرابات في غازات الدم
- الحمض الاستقلابي مع ارتفاع الفجوة الشاردية anion gap
- ارتفاع الفجوة الحلولية في البلاسما (high osmolal gap)
- يمكن أن تكون معايرة الميثانول مفيدة في تأكيد حدوث التسمم: ارتفاع كميته مفيد في التوجه للعلاج. و في حال كانت التراكيز منخفضة فهذا دليل أن معظم الكمية المتناولة تم استقلابها في هذه الحالة إن معايرة حمض النمل ممكنة.

5-تدبير التسمم الحاد (management of acute toxicity)

- التخلص من السم قبل امتصاصه و يتم ذلك في الساعة الأولى من التعرض: تحريض الاقياء, غسيل المعدة موصى به مهما كانت الجرعة المتناولة, اعطاء الفحم الفعال ليس له أهمية لأنه لا يدمص الكحولات بأنواعها.

(1) معالجة الأعراض symptomatic treatment

- مراقبة لمدة 12 ساعة موصى به: هذه المراقبة تتضمن الشوارد وفي حال حدوث حمض استقلابي يجب علاجه بسرعة و اعطاء بيكربونات الصوديوم بالحقن الوريدي حتى يعود PH البول الى قيمه الطبيعية. يعتمد زيادة إطراح ال formate على PH البول و بالتالي لدى تصحيحه باعطاء البيكربونات يزداد اطراح هذا الأخير.

(2) المعالجة النوعية *specific treatment*

- الايتانول هو الترياق النوعي الكلاسيكي لحالات التسمم بالميتانول. يرتبط الايتانول بأنزيم ال ADH بألفة تفوق

الميتانول بأربع مرات. و بالتالي يمنع عملية أكسدة الميتانول إلى مستقلباته السامة.

يوصى بإعطاء الايتانول في الحالات التالية:

- تراكيز الميتانول الدموية أعلى من 200 mg/ml
- حماض $PH < 7.3$
- ارتفاع في الفجوة الاوسمولية $osmolal\ gap > 10\ mosm/kg$
- أعراض سريرية حادة

لايوصى بإعطاء الايتانول في الحالات التالية:

- القرحة المعدية العفجية
- الأذيات الكبدية الحادة او المزمنة
- الاطفال لماهم دون سن الخامسة
- أن يكون المتسمم يتناول دواء الميترونيدازول

(*metronidazole-related disulfiram-like reaction : blocking of hepatic aldehyde dehydrogenase (ALDH) enzyme followed by the accumulation of acetaldehyde in the blood*)

يجب إعطاء الايتانول بشكل مبكر لمنع الميتانول من الاستقلاب و لابد عند الاعطاء من مراقبة تراكيز الكحول الاتيلي

في الدم لضبط الجرعة بحيث لا تتجاوز ال (1-1.5 g/l) حيث أنه عند هذه الجرعة يتم تثبيط استقلاب الميتانول

بشكل كامل. و يتم الاستمرار في الاعطاء الى أن يصبح الميتانول غير قابل للكشف (undetectable).

تتعلق جرعة الايتانول المعطاة لعلاج التسمم المتيلي بما يلي:

طفل أو شخص لا يتناول الكحول 66 mg/kg/h

شخص يتناول الكحول بشكل متوسط (moyen consumption) 110 mg/kg/h

شخص يتناول الكحول بشكل مزمن (chronic consumption) 154mg/kg/h

لا بد من الإشارة أن الجرعة المطلوبة من الصعب توقعها بدقة لاختلاف معدل استقلاب الكحول بين البشر لذلك لا بد من معايرة مستمرة للكحول و ضبط كميته في الدم بحيث لا تتجاوز $1-1.5\text{ g/l}$ كما ذكرنا.

يمكن اعطاء الايتانول اما وريديا بتركيز 10% بمقدار 7.5 ml/kg خلال 30 دقيقة (من بدء التعرض) أو فمويًا بتركيز

40% (يوافق الكحول المتواجد في ال (vodka, gin, whisky) و الكمية تقدر ب 2.5 ml/kg خلال 10-15 دقيقة.

تتلخص الآثار الجانبية لإعطاء الكحول ب : غثيان, اقياء, نعاس, نقص سكر

● 4- methyl-pyrazol (4-MP) (Fomepizol®)

وهو مثبط نوعي قوي للADH (غالي الثمن) و يعتبر ترياق أكثر عصرية للتسمم الميثيلي (لا يعطى الايتانول إلا في حال عدم توافر ال Fomepizol).

له عدة مزايا مقارنة مع الايتانول: لا يسبب تثبيط للجملعة العصبية المركزية و يمكن أن يعطى كل 12 ساعة دون وجود حاجة لمراقبة الجرعة. اضافة الى ان هناك الكثير من الحالات التي لا يوصى فيها اعطاء الايتانول كما ورد سابقا (اطفال, اضطراب وعي, عدم القدرة على مراقبة تراكيز الايتانول, اذية كبدية.....). اذن ان ال Fomepizol هو الخيار العلاجي الأول و الوحيد في بعض الحالات ومضاد استطبابه الوحيد هو تناوله مع ال (disulfiram-co-) (ingestion)

الجرعة المعطاة من ال 4-PM: 15 mg/kg يتبعها 4 جرعات 10mg/kg كل 12 ساعة ثم يتبعها 15 mg/kg كل 12 ساعة حتى يختفي الميثانول

(3) Hemodialysis: وهو اجراء غير روتيني لتدبير التسمم و يتم اللجوء اليه في حالات التسمم الشديدة (تم شرح الآلية

في محاضرة الايتانول)

يوصى باجراء الديليزة الدموية في الحالات التالية:

-تراكيز الميثانول في الدم أعلى من 500mg/l

-حمض استقلابي معند على العلاج $\text{PH} < 7.25$

-قصور كلوي

-اذية بصرية

-تراكيز حمض النمل أعلى من 500 mg/l

يتم هذا الاجراء الى أن تصبح تراكيز الميثانول أقل من 200 mg/l و تصحيح كامل الاضطرابات الاستقلابية.

في الحالات التي تتطلب إجراء الديليزة الدموية أثناء العلاج بالايثانول (حالات شديدة جدا) يجب الانتباه الى أن ذلك سوف يؤدي الى انخفاض التراكيز الدموية المطلوبة للايثانول لذلك لا بد من مراقبة الايثانول اثناء الديليزة و العمل على رفع الجرعة عند اللزوم و ربما الاجراء الابطس و لتجنب انتقال الايثانول الى سائل الديليزة هو وضع كمية من الايثانول في هذا السائل مما يحول من انتقال الايثانول المتواجد في الدم الى سائل الديليزة (محتوي على الايثانول)

(4) Leucovorin calcium (folate analog)

مفيد في حالات التسمم المتيلى حيث يعمل على زيادة المعدل الاستقلابي لحمض النمل من خلال تحفيز الأنظمة

الأنزيمية المعتمدة على الفولات و المسؤولة عن تحول حمض النمل الى $CO_2 + H_2O$

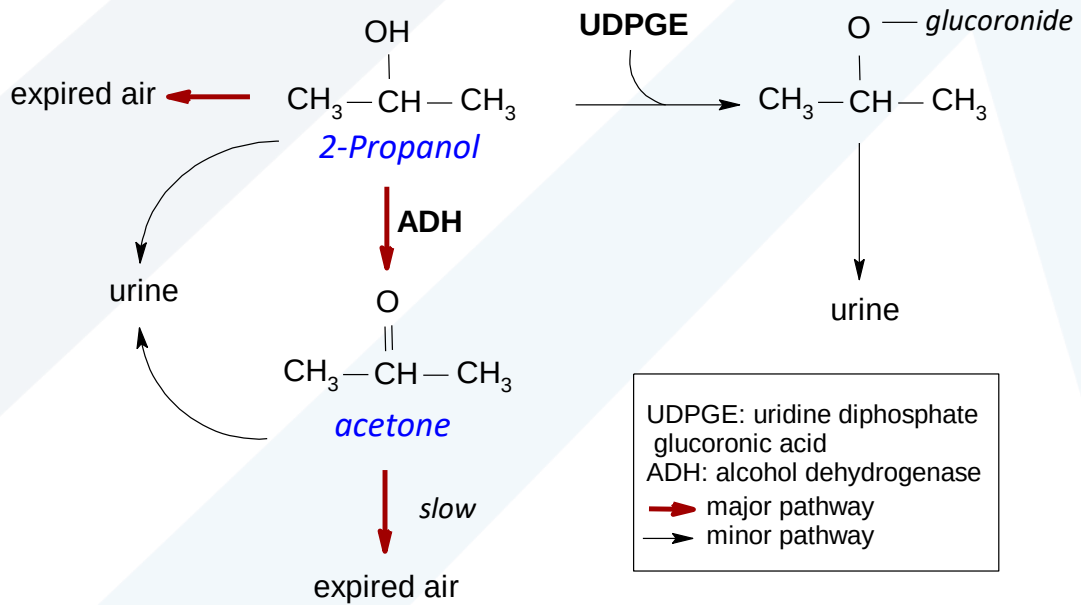
الايزوبروبانول (Isopropanol)

الايزوبروبانول هو كحول عديم اللون له رائحة الفواكه و طعم لاذع و هو مستخدم بكثرة كمحل و مطهر و يدخل في تركيب العديد من العطور و الكولونيا و مستحضرات العناية الشخصية. معظم ضحايا التسمم به هم ممن يتناوله بغرض الحصول على التأثير المثبط للكحول. تتجلى سميته بأنه ذو تأثير مثبط للجملة العصبية المركزية بفعالية تساوي ضعفي فاعلية الايثانول و يستمر مدة تأثيره أطول من الايثانول لأن المعدل الذي يتم استقلابه به بواسطة ال ADH أبطأ. يستقلب 80% من الايزوبروبانول الى الاسيتون المسؤول عن بعض الأعراض السمية للايزوبروبانول كالتأثير المثبط لل CNS..

يتم امتصاصه عبر المعدة خلال 15-30 دقيقة و تظهر الأعراض خلال 30-60 دقيقة بعد التناول.

في حالات التسمم الشديدة يحدث تثبيط تنفسي، غيبوبة، انخفاض ضغط حاد، حمض خفيف وارتفاع بسيط في الحلوية و الفجوة الشاردية ولكن من أهم علائم التسمم بالايزوبروبانول هو ارتفاع نسبة الاسيتون في الدم acetonemia و البول .acetonuria

يعالج التسمم بعلاج الأعراض و يتم اللجوء الى ال hemodialysis عندما تتجاوز تراكيز الايزوبروبانول 400 mg/l و التي تكون مترافقة مع انخفاض حاد في الضغط مع غيبوبة.



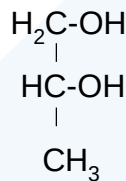
Metabolism and elimination of 2-propanol

الجليكولات (Glycols)

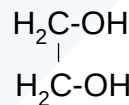
الاتيلين غليكول (Ethylene glycol)

الجليكولات أو ثنائيات الأغوال (diols, 2 OH) مركبات سائلة و أغلبها ذات قوام لزج و لبعضها قوام صلب. تستخدم هذه المركبات بحالتها الحرة أو بشكل استرات أو إيتيرات. تشابه هذه المركبات الميثانول حيث أن سميتها تعود إلى مستقبلاتها و هي من المواد المثبطة للجهاز العصبي مثلها مثل الأغوال.

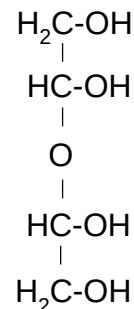
تستخدم العديد من الجليكولات في مجالات صناعية عديدة: سائل في المحركات الهيدروليكية, صناعة اللواصق و الملونات و الحبر و في العديد من المستحضرات الصيدلانية و التجميلية. فقط الاتيلين غليكول ذو أهمية سمومية لكثرة حالات التسمم الحاصلة به. من حيث السمية يتوضع بين الدي اتيلين غليكول الشديد السمية و البروبيلين غليكول الغير سام نسبياً



(a)



(b)



(c)

chemical structures for glycols shown in order of increasing toxicity. (a) propylene glycol. (b) ethylene glycol. (c) diethylene glycol.

يعتبر الدي اتيلين غليكول من المركبات التي غيرت تاريخ استعمال الأدوية الجديدة حيث أن استخدامه كسواغ في تحضير السلفانيلاميد تسبب في موت 100 شخص في عام 1937 و كان من الأسباب التي بينت ضرورة إعداد ملف

سمومي للمركبات المرشحة كي تكون أدوية جديدة. حاليا قليلة هي حالات التسمم التي يسببها الدي اتيلين غليكول و لكن لا يزال يستخدم في العديد من الصناعات مما يتوجب التعامل معه بحذر.

اكثر حالات التسمم التي تم توثيقها للغليكولات تعود للاتيلين غليكول و هو سائل عديم اللون غير طيار لديه طعم حلو. غالبا ماتكون التسممات الحاصلة به هي تسممات عرضية تنتشر بين الأطفال بشكل خاص لمذاقه الحلو و تواجده في عبوات مضاد التجلد متواجدة في أماكن يسهل الوصول اليها في السيارة او الكراج. كما يتم استهلاكه من قبل البالغين كمشروب روي للحصول على نفس التأثيرات التي يعطيها الايتانول. يمكن أن يتسبب الاتيلين غليكول في أعراض حادة خطيرة قد تنتهي بالموت لدى تناوله بجرعات سامة (100 ml).

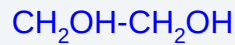
1- آلية التسمم بالاتيلين غليكول (mechanism of toxicity):

الاتيلين غليكول، مشابه للميتانول و الايزوبروبانول، يتحول إلى مستقلبات تكون أكثر سمية من المركب الأم. و كما الايتانول و الميتانول و الايزوبروبانول يتم استقلابه بواسطة انزيم ال ADH. نتيجة لأكسدة الاتيلين غليكول فإنه يعطي مجموعة من المركبات الوسيطة السامة المسؤولة عن تدمير الأنسجة و حدوث حمض استقلابي حاد.

يتأكسد ليعطي الدهيد غليكولي و الذي يتأكسد بدوره بواسطة ال ALDH. الى حمض الغليكولييك (Glycolic acid). يتحول هذا الأخير الى Glyoxylic Acid الذي يعطي حمض لنمل Formic Acid و حمض الحماض (Oxalic Acid). يمتلك الاتيلين غليكول تأثير مثبط على الجملة العصبية المركزية و لكن السمية الحقيقية تعود الى مستقلباته.

- تعطل المستقلبات الألدهيدية عملية الفسفرة التأكسدية و بالتالي تثبط تنفس الخلايا كما تثبط عملية استقلاب السكر و اصطناع البروتين و الحموض النووية. أيضا إن الأعراض العصبية التي تظهر في الطور الأول تعود الى تشكل الالدهيدات حيث تتسبب في الانخفاض في معدل استقلاب السيروتونين و إحداث خلل في مستوياته في ال CNS. (يرتبط مع مجموعة التبول المتواجدة في البروتينات)

Ethylene glycol (direct CNS depressant activity)

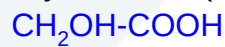


ADH

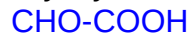
Glycoaldehyde



Glycolic acid (acidosis)



Glyoxylic acid (acidosis)



Formic acid (acidosis)



Oxalic acid (acidosis)



Oxalate crystals



Renal damage

Biochemical pathway for ethylene glycol metabolism

- يشكل ال Oxalic Acid مع شوارد الكالسيوم حبيبات كريستالية (او كسالات الكالسيوم) تترسب في الكلية و تؤدي إلى أذيات كلوية. فضلا عن حرمان الجسم من شوارد الكالسيوم و مالم ذلك من تأثير على عملية تخثر الدم و تأثير على عمل القلب و حالبات التكرز الناتجة عن نقص الكالسيوم خصوصا في حالات التعرض المزمدة.
- الحماض Acidosis و يتشكل نتيجة للعمليات الاستقلابية للاتيلين غليكول:
- الارتفاع في كمية ال lactic acid (المتشكلة نتيجة الارتفاع في معدل NADH/NAD الناتج عن زيادة فعالية ال ADH, glycolic acid, glyoxylic acid, formic acid, oxalic acid).

2-سمات التسمم الحاد (Characteristics of acute toxicity)

من النادر حدوث تسممات مزمنة فأغلب التسممات هي حادة تنتج عن التأثير السمي المباشر للاتيلين غليكول و مستقبلاته على الجهاز العصبي CNS, القلب التنفسي cardiorespiratory system , الجهاز الكلوي renal system تمر الأعراض بعدة مراحل:

- **الطور الأول (12 h-30 min):** يبدأ بسرعة بعد دخول المادة السامة الى الجسم و يستمر لمدة 12 ساعة. تبدأ الأعراض عصبية بتثبيط لل CNS حيث يظهر على المتسمم علائم السكر, نعاس, ترنح, انخفاض في الاستجابة و في الحالات الشديدة تحدث اختلاجات و غيبوبة قد تنتهي بالموت و الموت هنا ينتج عن فشل تنفسي و/أو قلبي. تترافق الأعراض العصبية مع أعراض هضمية (غثيان و اقياء), حمض استقلابي acidosis, انخفاض في معدل الكالسيوم hypocalcemia.
- **الطور الثاني (12-24h):** و تبدأ بعد مرور 12 ساعة الأولى حيث يتظاهر في هذا الطور الأعراض القلبية (انخفاض ضغط, تسرع قلب, فشل قلب احتقاني) مع امكانية حدوث وذمة رئوية (نتيجة لتثبيط ال CNS).
- **الطور الثالث (24-72h):** تبدأ الأعراض الكلوية بالظهور و التي تنتج عن توضع بللوراتاو كسالات الكالسيوم في النبيبات الكلوية مما يؤدي إلى حدوث أذية انسدادية مع انخفاض في معدل الرشح (قلة التبول) كما تسبب في تنخر الخلايا الظهارية في مستوى النبيبات الدانية (tubular epithelial necrosis) مما يؤدي الخلل في إعادة امتصاص لكثير من المكونات كالغلوكوز و البروتين وبالتالي ظهورها في البول.

3-العلائم الحيوية المميزة التي يتسم بها التسمم بالاتيلين غليكول:

حمض استقلابي كبير مع فجوة شاردية و فجوة أوسمولية تعود الى استقلاب الاتيلين غليكول تتطور خلال 6-24 ساعة. يتم تقييم الفجوة الاسمولية في حال كانت قيمتها أعلى من 10 msom فهذا دليل على التسمم (Osmolal gap) ارتفاع تراكيز المواد في الدم الذي يحرض على زيادة الهرمون المضاد للإدرار و هو هرمون يزيد من إعادة امتصاص الماء في مستوى النبيبات الكلوية). ملاحظة: يتشابه مع الميتانول مع معظم الإشارات المشخصة للتسمم انخفاض في مستويات الكالسيوم في الدم hypocalcemia و ارتفاع من حبيبات او كزالات الكالسيوم الكريستالية في البول (يمكن إجراء التشخيص من خلال مشاهدة ميكروسكوبية لهذه البللورات في البول).

4-تدبير المتسمم (management of toxicity)

اجراءات تدبير التسمم الحاد بالايثيلين غليكول هي نفسها المتبعة في تدبير التسمم للميتانول (مركبان يتشابهان في

مصادر التعرض و أنزيم الاستقلاب و الأعراض)

إن الأعراض المترافقة مع ال hypocalcemia: ((التكزز tetany, الاختلاجات convulsions و اضطراب النظم arythmia) و

النتيجة عن التسمم بالايثيلين غليكول يجب معالجتها بإعطاء غلوكونات الكالسيوم بالحقن الوريدي. من المهم جدا عدم

معالجة ال hypocalcemia في حال عدم ظهور الأعراض السابقة لأن ذلك من شأنه أن يزيد من تشكل اوكزالات

الكالسيوم و توضعها في الدماغ و الكلية.

ملاحظة: المتماثرات المعروفة بالبولي اثيلين غليكول (PEGx) هي مركبات تختلف في وزنها الجزيئي و عادة ماتكون أسماؤها

التجارية متبوعة بأرقام تدل على متوسط الوزن الجزيئي لها (PEG300, PEG400.PEG3350,...)

المركبات السائلة منها سامة و تتناسي سميتها طردا مع انخفاض الوزن الجزيئي (كلما تناقص الوزن الجزيئي كلما زادت

السمية). اما المركبات الصلبة فهي مركبات غير سامة لهدم امكانية امتصاصها عبر الجهاز الهضمي و تستخدم في

صناعة العبوات الغذائية و كسواغات في مستحضرات التجميل و المستحضرات الصيدلانية النصف صلبة مثل

التحاميل.

<i>Characteristic</i>	<i>Methanol</i>	<i>Ethanol</i>	<i>Isopropanol</i>	<i>Ethylene glycol</i>
Toxic metabolites	formaldehyde formic acid	acetaldehyde acetic acid	Acetone	glycoaldehyde oxalate
Acidosis	severe	mild to moderate	mild	severe
ketosis	mild to non	mild to moderate	severe	non
Anion gap (>18 mEq/L)	+++	++	+	+++
increased serum osmolality	yes	yes	yes	yes
CNS depression	+	+++	++	+
Lethal dose	1-2 ml/kg	3-6 ml/kg	1-4 ml/kg	1-2 ml/kg

انتهت المحاضرة