تنظیم کننده: امیر سجادیان

درس: کنترل مسمومیت

استاد: خدایار

جلسه: alcohols effect and covid 19(جلسه ۱۷)

Alcohol based hand sanitizer:

به صورت ژل، مایع یا فوم حاوی اتانول و یا ایزوپروپانول هستند که برای ضدعفونی کردن دست ها استفاده می شوند.



توصیه ها: برای ضدعفونی کردن دست ها از ضدعفونی کننده های حاوی اتانول یا ایزوپروپانول استفاده کنید، لیست FDA را برای آگاهی از ضدعفونی کننده هایی که نباید استفاده شوند چک کنید، مراقب کودکان باشید و ضدعفونی کننده ها را از دسترس آنها دور نگه دارید.

از ضدعفونی کننده های حاوی متانول استفاده نکنید و هیچ ضد عفونی کننده ای را نبلعید.

همانگونه که در تصویر هم آمده است، مسمومیت با متانول باعث کوری و مرگ می تواند بشود.

تفاوت الکل طبی و صنعتی:



البته استفاده از bleaching agentها می تواند رنگ قرمز را از بین ببرد پس رنگ معیار مناسبی نیست.

متانول علاوه بر موارد گفته شده آسیب کلیوی نیز ایجاد می کند.

طبیعتا مصرف الکل خوراکی باعث درمان کرونا نمی شود و چه بسا ایمنی را تضعیف می کند.از طرفی مصرف بالای الکل ریسک ابتلا به acute respiratory distress syndrome(ARDS) را که یکی از شدیدترین انواع complicationهای کووید ۱۹ است را افزایش می دهد. هم چنین تنهایی فرد ممکن است به مصرف بیشتر الکل منجر شده و در نهایت ریسک خودکشی را افزایش دهد.

باورهای غلط:

مصرف الکل ویروس را در بدن از بین می برد.

مصرف الکل قوی ویروس را در هوای بازدمی از بین می برد.

مصرف الکل ایمنی را تحریک می کند و بدن را به ویروس مقاوم می کند.

الکل، بارداری و سلامت روانی:

افزایش مصرف الکل و رابطه جنسی محافظت نشده منجر به افزایش ریسک یکبارداری تحت تاثیر الکل شود که می تواند منجر به fetal alcohol spectrum disorder یا FASD شود. به افرادی که در تلاش برای باردار شدن هستند و یا باردار هستند توصیه می شود با قطع مصرف الکل ریسک بروز FASD را کاهش دهند و سایرین نیز از روش ضد بارداری قابل اعتماد استفاده کنند.



FASS یا fetal alcohol spectrum syndrome:

۴۰ درصد بچه هایی که از مادران الکلی متولد شده اند را درگیر می کند و مشکلاتی از قبیل کوچک شدن سر، کوچک شدن بینی، پل بینی پایین، صاف شدن قسمت میانی صورت، نازک شدن لب بالایی و کوچک شدن چانه را در بر دارد.

تاریخچه: مصرف الکل از ۱۰۰۰۰ سال قبل از میلاد وجود داشته و در ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد توسط رومیان و یونیان و بابلیان برای مراسم مذهبی، ایجاد لذت و در پزشکی استفاده می کردند و بسیاری از فرهنگ ها هم همیشه به خطرات مصرف زیاد آن آگاه بوده اند. CDC تخمین زده است به خاطر زیاده روی در مصرف الکل، هرسال ده درصد مرگ بالغین بین ۶۴-۲۰ سال، یک سوم تصادفات کشنده جاده ای و هزینه ای ۲۴۹ بیلیون دلاری حاصل می شود.

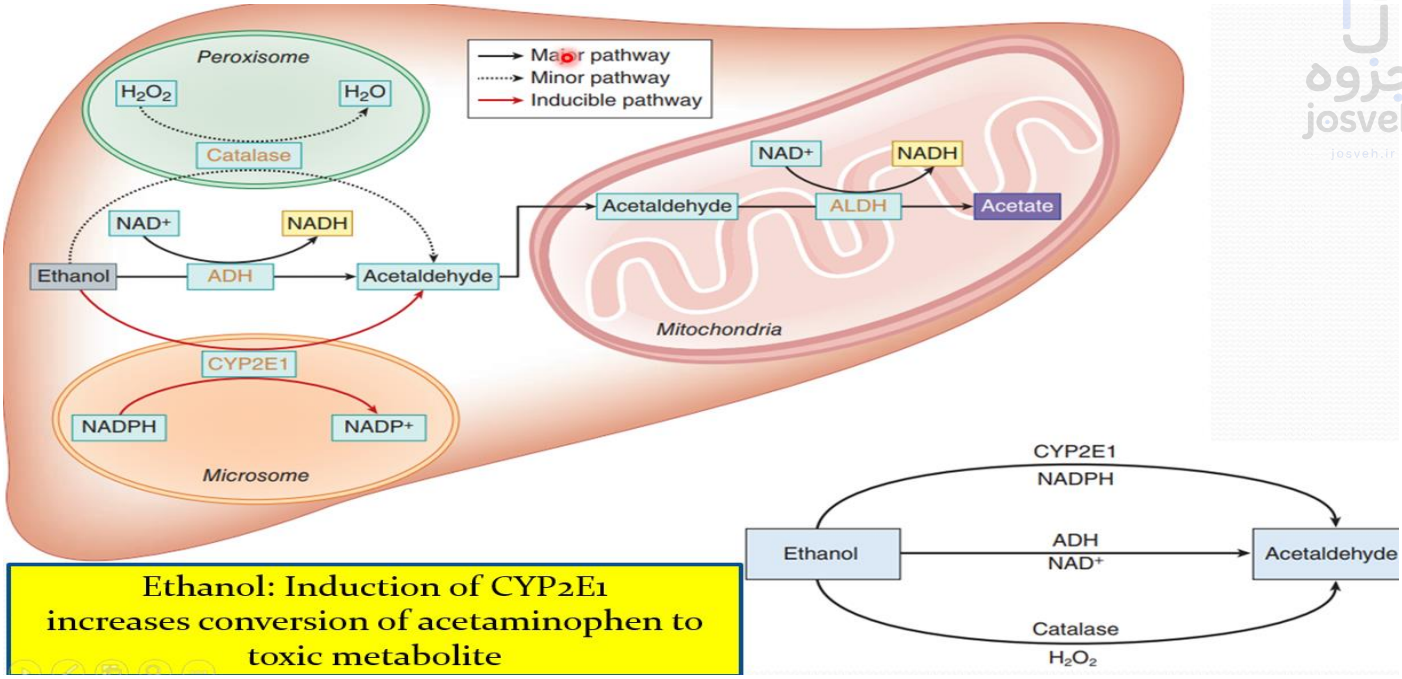
فارماکوکینتیک:

اتانول به راحتی جذب می شود و بین ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه بعد به پیک غلظتی می رسد و حجم توزیع آن 0.5-0.7 L/Kg یا 50L در یک فرد بالغ است. حذف آن غالبا از طریق اکسیداسیون در کبد و تحت تاثیر کینتیک درجه صفر(با سرعت ثابت) است.

یک فرد بالغ به طور متوسط بین ۷ تا ۱۰ گرم الکل در یک ساعت یا 12-25mg/dl/h را متابولیزه می کند.این سرعت تحت تاثیر تفاوت های افراد که به خاطر پلی مورفیسم آنزیم الکل دهیدروژناز و فعالیت سیستم های میکروزومال اکسیداسیون الکل است.

اتانول غالبا توسط کبد متابولیزه می شود ولی ۲,۵ درصد آن بدون تغییر از طریق ریه ها، کلیه ها و تعریق حذف می شود.

در کبد مسیر غالب تبدیل اتانول به استالدهید توسط الکل دهیدروژناز(ADH) در شبکه اندوپلاسمی صاف و سپس تبدیل استالدهید به استات در میتوکندری توسط آلدهید دهیدروژناز(ALDH) است. مسیر جزئی تر مربوط به تبدیل اتانول به استالدهید توسط کاتالاز موجود در پراکسی زوم هاست و مسیر القایی هم توسط CYP2E1 در میکروزوم ها است. این مسیر القایی در افرادی که مصرف مزمن دارند تقویت شده و نکته مهم این است که در این افراد تبدیل استامینوفن به متابولیت سمی NAPQI افزایش می یابد، در نتیجه ریسک مسمومیت این افراد با استامینوفن بیشتر است.



Ethanol: Induction of CYP2E1 increases conversion of acetaminophen to toxic metabolite

در جدول زیر اثر اتانول بر سیستم های کلیدی نوروشیمیایی را مشاهده می کنید:

NEUROTRANSMITTER SYSTEM	EFFECTS
$GABA_A$	GABA release, ↑ receptor density
NMDA	Inhibition of postsynaptic NMDA receptors; with chronic use, up-regulation
DA	↑ Synaptic DA, ↑ effects on ventral tegmentum/nucleus accumbens reward
ACTH	↑ CNS and blood levels of ACTH
Opioid	Release of β endorphins, activation of μ receptors
5-HT	↑ in 5-HT synaptic space
Cannabinoid	↑ CB1 activity → changes in DA, GABA, glutamate activity

افزایش آزادسازی و تراکم گیرنده های GABA، مهار گیرنده های پس سیناپسی NMDA و up-regulation این گیرنده ها در مصرف مزمن، افزایش دوپامین در سیناپس ها و افزایش اثرات مسیر VTA که مربوط به پاداش است، افزایش سطح خونی و CNS در ACTH آزادسازی بتا اندورفین ها و فعال سازی گیرنده های مو، افزایش سروتونین در فضای سیناپسی، افزایش فعالیت گیرنده CB1 که باعث تغییر در فعالیت دوپامین و GABA و گلوتامات می شود.

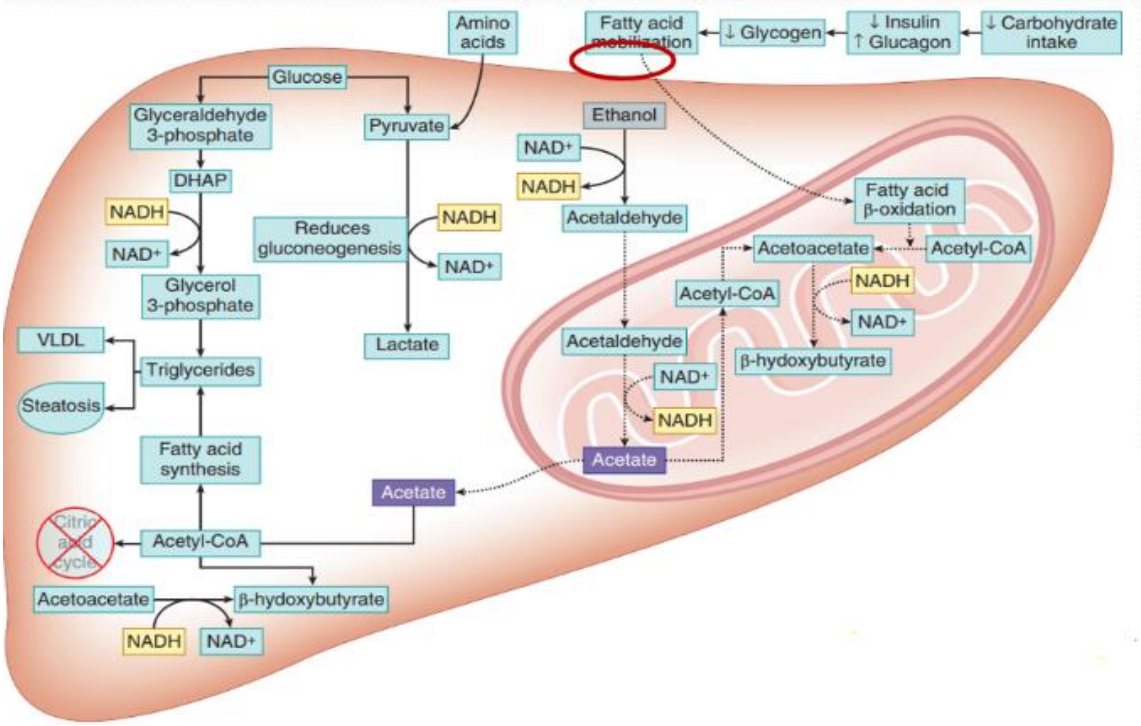
اتانول این کانال های یونی که فعال شونده توسط لیگاند و یا ولتاژ هستند را تحت تاثیر قرار می دهد و غلظت مورد نیاز هم 50mM یا کمتر ذکر شده است:

LIGAND- AND VOLTAGE-GATED ION CHANNELS	EFFECTS OF ACUTE ETHANOL
$GABA_A$ receptor-operated channels	Enhancement
Glycine receptor-operated channels	Enhancement
NMDA receptor-operated channels	Inhibition
Nicotinic ACh receptor-operated channels	Enhancement
$5HT_3$ receptor-operated channels	Enhancement
G protein–coupled inwardly rectifying K^+ channels	Enhancement
Voltage-gated Ca^{2+} channels	Inhibition
Large conductance, Ca^{2+}/voltage-activated K^+ channels (BK, slo1-containing subunits)	Enhancement

مکانیسم مسمومیت اتانول:

- اثر اصلی و مهم از طریق دپرشن CNS با مسمومیت حاد اتانول است. اتانول اثرات تجمعی(additive) با سایر دپرسانت های مرکزی مانند باربیتورات ها، بنزودیازپین ها، اپیوئیدها، ضدافسردگی ها و آنتی سایکوتیک ها دارد.
- مهار گلوکونئوژنز در بیماران با ذخایر اندک یا تخلیه شده گلیکوژن که می تواند منجر به هایپوگلایسمی شود(به خصوص بچه های کوچک و افراد دچار سوء تغذیه)
- مسمومیت حاد و مزمن با الکل بیمار را نسبت به تروما، exposure induced hypothermia، آسیب گوارشی و CNS و تعدادی از بیماری های تغذیه ای و ناهنجاری های متابولیکی، آسیب پذیر می کند.

طبق شکل زیر مشاهده می شود که مصرف الکل منجر به افزایش NADH می شود که از یک طرف باعث افزایش لاکتات شده(کاهش گلوکونئوژنز) و پس از آ« هایپوگلایسمی ایجاد می شود. از طرفی این افزایش NADH باعث تحریک مسیر تولید چربی از گلوکز شده و باعث ایجاد کبد چرب و steatosis می شود. مورد دیگر این که دراثر تولید استات که فراورده نهایی متابولیسم الکل است چرخه کربس داخل میتوکندری افت می کند و تولید ATP و حرارت کاهش می یابد و هایپوترمی حاصل می شود.



تاثیر بر سیستم اندوکراین:

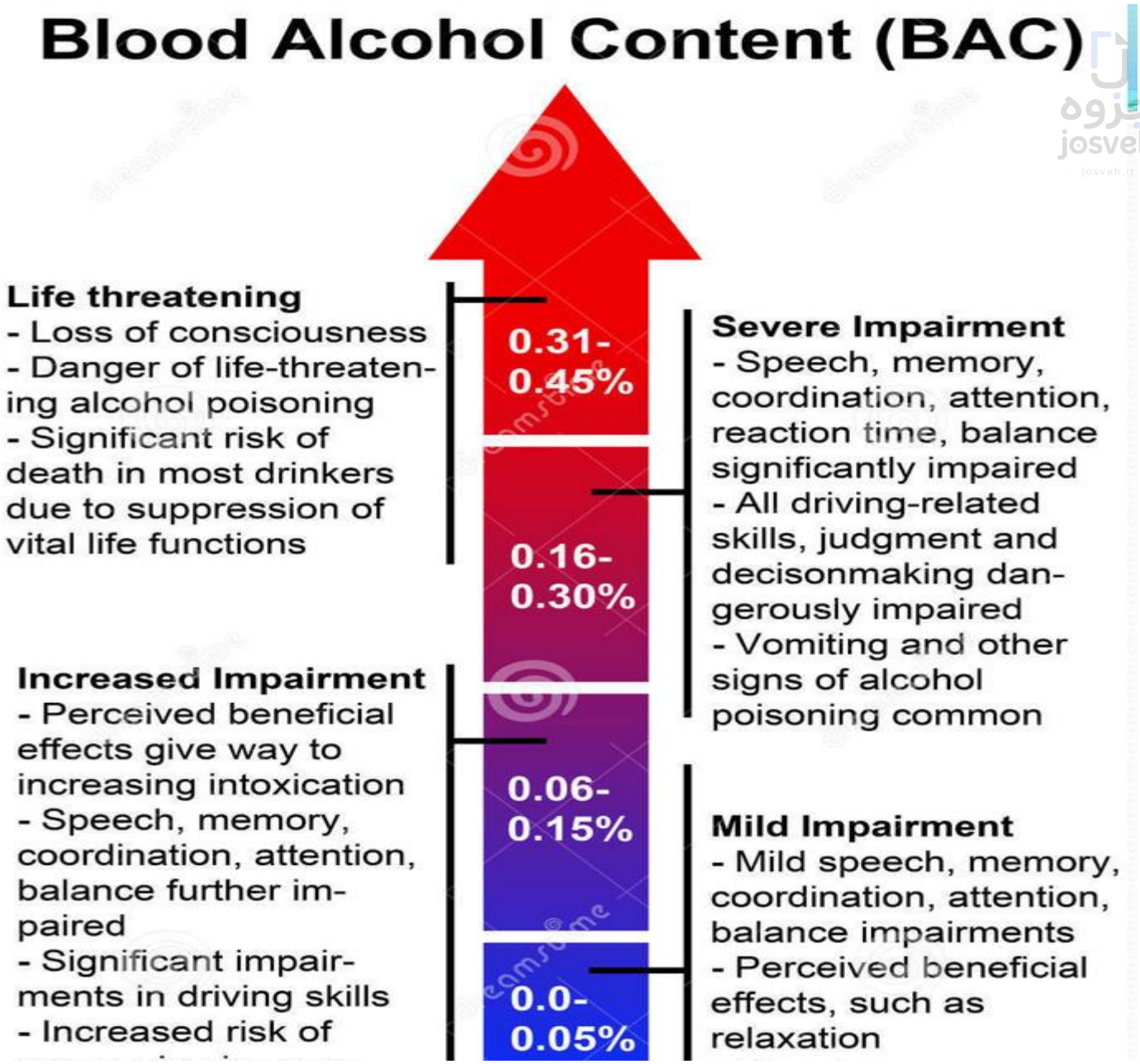
مصرف حاد و یا مزمن الکل با تغییر در مسیرهای هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، هیپوتالاموس-هیپوفیز-گونادال و هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید باعث دیابت، تاخیر در رشد، هایپوگنادیسم، اختلال در عملکرد جنسی و هایپوتیروئیدیسم می شود. به طور کلی سوء مصرف الکل باعث اختلال در قابلیت پاسخ به استرس فیزیکی و فیزیولوژیکی و نگهداری هموستاز می شود.

جدول زیر نشان دهنده اثرات بالینی غلظت های خونی مختلف الکل در افراد nontolerant است:

BAC (mg/dL)[1]	Clinical Effect
50–100	Sedation, subjective "high," slower reaction times
100–200	Impaired motor function, slurred speech, ataxia
200–300	Emesis, stupor
300–400	Coma
> 400	Respiratory depression, death

از بین این ها emesis مهم است.

این جدول هم بر اساس درصد بیان کرده یعنی به جای mg/dl، g/dl داریم:



زنان نسبت به مردان بیشتر در معرض مسمومیت با الکل هستند چون:

-الکل دهیدروژناز کمتری دارند و در نتیجه مقدار کمتری از آن را متابولیزه می کنند و سطح خونی الکل بالاتر از مردان خواهد بود.

-زنان چربی بیشتر و آب کمتری نسبت به مردان دارند و از آن جایی که الکل محلول در آب است پس آب کمتر در خون به معنی غلظت بالاتر الکل خواهد بود.

چرا الکل باعث مرگ می شود؟ الکل می تواند باعث استفراغ می شود و سپس اثرات خواب آلودگی. اگر فرد ابتدا استفراغ کند، مشکل زیاد جدی نیست اما اگر فرد ابتدا به خواب رود و در خواب استفراغ کند ممکن است باعث خفگی و مرگ شود که به نسبت شایع است. به این پدیده death by asphyxiation می گویند که اثر تضعیف رفلکس های بدن توسط الکل هم به آن دامن می زند.